



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

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

**Albiglutid**

Vom 19. März 2015

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	18
4. Verfahrensablauf .....	18
5. Beschluss .....	21
6. Anhang .....	40
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	40
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>52</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	52
2. Bewertungsentscheidung .....	52
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	52
2.2 Nutzenbewertung .....	52
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	52
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	52
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	53
2.2.4 Therapiekosten .....	53
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>54</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	55
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	61
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	62
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	62
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	63

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	65
5.1	Stellungnahme der Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG .....	65
5.2	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	195
5.3	Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH.....	201
5.4	Stellungnahme Forschergruppe Diabetes e.V.am Helmholtz-Zentrum München .....	209
5.5	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG .....	218
5.6	Stellungnahme des Bundesverbands niedergelassener Diabetologen e.V. ....	223
5.7	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	230
5.8	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH. ....	238
5.9	Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft .....	247
5.10	Stellungnahme Professor Dr. med. Andreas Blankenfeld .....	259
5.11	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH .....	277
5.12	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	286
5.13	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	291
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>295</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....</b>	<b>295</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>314</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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 Albiglutid ist der 1. Oktober 2014. 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 30. September 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2015 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Albiglutid 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 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 der Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Albiglutid 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 Albiglutid (Eperzan®) gemäß Fachinformation:

Eperzan® [Albiglutid] ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als:

#### 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.

#### Kombinationstherapie

In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

### 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.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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) 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 Herzinfarkt- und orales Antidiabetikum der ersten Wahl<sup>2,3</sup>. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>4</sup>.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet<sup>5</sup> 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; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie Empagliflozin (Beschluss vom 05.02.2015: 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 Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Da in der Monotherapie gemäß dem vorgesehenen Anwendungsgebiet von Albiglutid 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, insbe-

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Monotherapie.

sondere 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 Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt

*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 Inkretinmimetika 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<sup>2,3</sup>. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>4</sup>.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet<sup>6</sup> 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 und Vildagliptin/Metformin (Beschlüsse 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

<sup>6</sup> Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoff; Zusatznutzen wurde gegebenenfalls jeweils nur in Kombination mit Metformin nachgewiesen.

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) sowie für Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 05.02.2015: 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 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.

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senken

*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 Inkretinmimetika.
- 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<sup>2,3</sup>. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>4</sup>. Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet<sup>7</sup> 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) sowie für Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 05.02.2015: 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 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.

---

<sup>7</sup> Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln.

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

*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)

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 Albiglutid, 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 Albiglutid-Monotherapie, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet gewesen wäre.

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

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

Für die Zweifachkombination von Albiglutid mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt, liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen vor

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie GLP 112753 (HARMONY 3, im Folgenden HARMONY 3 genannt) vorgelegt.

Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte doppelblinde vierarmige Zulassungsstudie 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 (Glykohämoglobin (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 302 Patienten mit Albiglutid in Kombination mit Metformin sowie 307 Patienten mit Glimepirid in Kombination mit Metformin behandelt. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich ein Placebo des jeweils anderen Arzneimittels. Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Applikationsarten (subkutan vs. oral) und Applikationsfrequenzen (wöchentlich vs. täglich) durch ein Double-dummy-Design sichergestellt.

Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Körpergewicht, BMI, Diabetesdauer, Hintergrund-Metformindosis sowie Anzahl der Therapieabbrecher besteht zwischen den Behandlungsarmen kein maßgeblicher Unterschied.

Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit 30 mg Albiglutid einmal wöchentlich subkutan, Patienten im Vergleichsarm mit 2 mg Glimepirid täglich behandelt.

Bei Bedarf erfolgte ab Woche vier nach Randomisierung eine einmalige (maskierte) Dosisanpassung von 30 mg auf 50 mg Albiglutid beziehungsweise von 2 mg auf 4 mg Glimepirid. Insgesamt haben 56 % der Patienten im Albiglutidarm und 57 % der Patienten im Glimepiridarm im Verlauf der Studie eine Dosiserhöhung erhalten. Diese Dosiserhöhung erfolgte im Mittel nach 41,9 Wochen im Albiglutidarm und nach 41,6 Wochen im Glimepiridarm.

Die Kriterien für die Dosiserhöhung waren in beiden Behandlungsarmen identisch. Des Weiteren war in beiden Behandlungsarmen innerhalb definierter Glukosegrenzwerte eine hyperglykämische Notfallmedikation zusätzlich zur Studienmedikation erlaubt.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 104-wöchiger Behandlung.

Die Studie HARMONY 3 ist insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin geeignet.

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Zu den Ergebnissen der Studie HARMONY 3:

Die Gesamtdauer der Beobachtungszeit betrug 164 Wochen. Für die vorliegende Bewertung stellt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung (A 14-36 vom 23. Dezember 2014) für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum dar. Dies entspricht somit der best verfügbaren Evidenz zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung. Dies weicht von der ursprünglichen Darstellung der Ergebnisse durch den pharmazeutischen Unternehmer ab, der im Dossier einen Datenschnitt zum Zeitpunkt Woche 104 (primärer Endpunkt der Studie; in Analogie zu dem für die Zulassung eingereichten Datenschnitt) auswertet. Im Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zum Zeitpunkt Woche 164 nachgereicht.

## Mortalität und Morbidität

### *Mortalität*

In der Studie HARMONY3 traten für den Zeitraum bis Woche 164 insgesamt 4 Todesfälle unter Albiglutid + Metformin und 6 Todesfälle unter Glimpirid + Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimpirid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt.

### *Schlaganfälle (alle, adjudiziert), Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) und kardiale Morbidität*

Die Erhebung der Schlaganfälle erfolgte im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse, der major adverse cardiac events (MACE). Diese wurden durch ein zentrales Endpunkt-Evaluationskomitee verblindet adjudiziert. Für die Endpunkte Schlaganfälle (alle, adjudiziert sowie nicht tödlich, adjudiziert) traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

Für den Endpunkt kardiale Morbidität, operationalisiert als Anzahl der Patienten mit einem nicht tödlichen, schwerwiegenden Ereignis der MedDRA-SOC Herzerkrankungen, zeigte sich gleichfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Ergänzende Endpunkte*

Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt *HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 104* 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 HARMONY 3 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit sowie die Überlegenheit von Albiglutid/Metformin gegenüber Glimpirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest<sup>8</sup>. Im zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte bis ca. Woche 24 zeigt sich ein nahezu identischer Rückgang vom Ausgangswert in beiden relevanten Studienarmen (Albiglutid + Metformin vs. Glimpirid + Metformin). Ab Woche 24 zeigt sich eine stärkere Senkung des HbA1c-Wertes durch Albiglutid. Der Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nach 104wöchiger Behandlung signifikant (primärer Endpunkt HbA1c)<sup>8</sup>.

Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = 2,37, 95 %-KI [-3,03; -1,71], p <0,0001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.

Langzeitdaten zum Gesamtüberleben (oder zur kardiovaskulären Sicherheit) liegen für Albiglutid (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

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

Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie HARMONY3 nicht erhoben. Es liegen somit keine verwertbaren Daten vor.

## Nebenwirkungen

<sup>8</sup> EPAR Eperzan, Seite 45ff sowie Seite 58, Stand Januar 2014

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

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigten sich in der Studie HARMONY 3 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für den Zeitraum bis Woche 164.

### *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)<sup>9</sup>, 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. Aus dem Studienbericht ist jedoch ersichtlich, dass die einzige in der Studie aufgetretene schwere Hypoglykämie ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war und somit per Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses davon auszugehen ist, dass es sich bei der notwendigen Fremdhilfe um medizinische Hilfe handelte. Aus diesem Grunde ist davon auszugehen, dass eine adäquate Operationalisierung vorliegt, die für die Bewertung herangezogen wird.

In der Studie HARMONY 3 trat für den Zeitraum bis Woche 164 insgesamt eine schwere Hypoglykämie (unter Glimperid + Metformin) auf, im Albiglutid-Arm trat keine schwere Hypoglykämie auf. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Ein größerer oder geringerer Schaden für Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimperid + Metformin ist damit nicht belegt.

### *Nicht schwere Hypoglykämien*

Hinsichtlich der nicht schweren Hypoglykämien wurden die Ergebnisse der Endpunkte zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik wie auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes ( $\leq 54$  mg/dl bzw.  $\leq 70$  mg/dl) beinhaltet. Obwohl ein Blutzuckergrenzwert von  $\leq 54$  mg eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz besitzt, werden auch die Ergebnisse mit einem normnahen Blutzuckergrenzwert von  $\leq 70$  mg/dl betrachtet. Dies begründet sich darin, dass Analysen zum Blutzuckergrenzwert von  $\leq 70$  mg/dl in der Studie a priori geplant waren, diejenigen zum Blutzuckergrenzwert  $\leq 54$  mg/dl nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden. Zudem liegen für die Operationalisierung zum Blutzuckergrenzwert  $\leq 54$  mg/dl ausschließlich für den kürzeren Zeitraum (alle Patienten haben mindestens Woche 104 erreicht) Auswertungen vor.

Für den Endpunkt symptomatische, durch ein Blutzuckermessung Wert von  $\leq 54$  mg/dl bestätigte Hypoglykämien<sup>10</sup> zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Albiglutid in Kombination mit Metformin (3 (1,0 %) vs. 24 (7,8 %); RR = 0,13, 95 %-KI [0,04; 0,42],  $p < 0,001$ <sup>13</sup>).

Unter Albiglutid in Kombination mit Metformin traten über den Zeitraum bis 164 Wochen weniger symptomatische, durch ein Blutzuckermessung mit einem Wert von  $\leq 70$  mg/dl bestätigte Hypoglykämien<sup>11</sup> auf als unter Glimperid in Kombination mit Metformin (12 (4,0 %) vs. 66 (21,5 %); RR = 0,18, 95 %-KI [0,10; 0,33]<sup>12</sup>,  $p < 0,001$ <sup>13</sup>).

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Post-hoc durchgeführte Analyse

<sup>11</sup> A priori geplante Analyse

<sup>12</sup> Eigene Berechnung des IQWiG von Effektschätzer und Konfidenzintervall, Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014.

Im zeitlichen Verlauf der nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien (vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellt bis Woche 104) zeigt sich eine deutliche Häufung der Hypoglykämien im Glimepiridarm zu Studienbeginn. Auch über den gesamten Studienverlauf trat auf niedrigerem Niveau eine höhere Anzahl von Hypoglykämien im Glimepiridarm als im Albiglutidarm auf.

Die Verläufe des HbA1c-Werts erscheinen in den beiden Behandlungsgruppen nahezu identisch mit einer maximalen Senkung um ca. 0,8 Prozentpunkte zum Zeitpunkt 16 Wochen. Ab Woche 24 zeigt sich sogar eine stärkere Senkung des HbA1c-Wertes durch Albiglutid als durch Glimepirid. Die Ergebnisse zu Hypoglykämien sind daher nicht allein auf die Art der Glimepirid-Anwendung zurückzuführen und daher, mit bestehenden Unsicherheiten, interpretierbar.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt nicht schwere Hypoglykämien ein geringerer Schaden von Albiglutid (in Kombination mit Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin).

#### *Reaktionen an der Einstichstelle*

Der Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle war als Anzahl der Patienten, die Reaktionen an der Injektionsstelle bis mindestens Woche 104 aufwiesen, operationalisiert. Reaktionen an der Injektionsstelle wurden mithilfe von mehreren MedDRA Terms klassifiziert und beinhalteten entweder Ereignisse mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder andere lokale Ereignisse, die von den Prüfern als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die bis Woche 164 mindestens eine Reaktion an der Einstichstelle erlitten hatten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Albiglutid plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin (55 (18,2 %) vs. 26 (8,5 %); RR = 2,15, 95 %-KI [1,39; 3,33]<sup>12</sup>,  $p < 0,001$ <sup>13</sup>). Gemäß Fachinformation traten Reaktionen an der Injektionsstelle (typischerweise mit Hautausschlag, Erythem oder Juckreiz an der Injektionsstelle) bei 15 % der mit Albiglutid gegenüber 7 % der mit allen Vergleichsmedikationen behandelten Patienten auf und führten bei 2 % aller mit Albiglutid behandelten Patienten zu einem Behandlungsabbruch. Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht ausgeprägt und erforderten keine Behandlung.

In der mündlichen Anhörung gibt der pharmazeutische Unternehmer zudem an, dass von den betroffenen Patienten über 40 % eine einmalige Reaktion an der Injektionsstelle, weitere 20 % zwei Ereignisse und etwa 40 % drei oder mehr Ereignisse hatten. Die mediane Dauer der Reaktionen wurde mit sieben Tagen angegeben.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle ein größerer Schaden von Albiglutid im Vergleich zu Glimepirid.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich ein geringer Zusatznutzen von Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff). Dieser ist begründet in der Vermeidung von nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien. Dem gegenüber steht zwar ein größerer Schaden hinsichtlich der Reaktionen an der Einstichstelle, welcher jedoch nach Abwägung der jeweiligen klinischen Relevanz (symptomatische Hypoglykämien vs. Reaktionen an der Einstichstelle) eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht rechtfertigt.

---

<sup>13</sup> Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014.

Fazit:

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen verbleiben ein positiver und ein negativer Effekt für Albiglutid jeweils in der gleichen Endpunktkategorie (nicht schwere/schwerwiegende Nebenwirkungen). Unter Abwägung des Ausmaßes des Vorteils eines geringeren Schadens hinsichtlich bestätigter, symptomatischer Hypoglykämien mit dem Nachteil eines größeren Schadens hinsichtlich des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle, ergibt sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen von Albiglutid gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin), da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin) erreicht wird.

### **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet.

Mit der HARMONY 3-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase III Studie hoher Qualität und niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene vor.

Die Endpunkte schwere Hypoglykämien sowie symptomatische Hypoglykämien werden jedoch 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. Es ist daher nicht anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen den hypoglykämischen Ereignissen beider Studienarme bei gleichzeitig identischer (oder stärkerer) Blutzuckerkontrolle unter Albiglutid (ab Woche 24) allein durch die beschriebene Glimepirid Anwendung erklärt werden können.

In der Gesamtbetrachtung weist die Studie HARMONY 3 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, die sich insbesondere hinsichtlich der Bewertung der Vermeidung von (nicht schweren) Hypoglykämien ergeben könnten, rechtfertigen jedoch aufgrund der methodischen Güte der Studie in Verbindung mit den übereinstimmenden HbA1c-Verläufen in beiden Behandlungsarmen, nicht eine Herabstufung auf einen Anhaltspunkt, so dass hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis 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 Hinweis für einen Zusatznutzen für Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) vor.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Albiglutid (in Kombination mit Metformin) 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. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen (nicht schwere symptomatische Hypoglykämien). Eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als beträchtlich ist auch deswegen nicht gerechtfertigt, da insbesondere keine Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit sowie zur Lebensqualität vorliegen, die als bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu werten wären.

### b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

Für die Kombinationstherapie von Albiglutid mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin, 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 Albiglutid 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 Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senken

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

#### Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Albiglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

### d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

Für die Kombination von Albiglutid mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Albiglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

## 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 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.

## 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 Eperzan® (Wirkstoff: Albiglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Februar 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002735/WC500165117.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002735/WC500165117.pdf)

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (u.a. Albiglutid) 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. Albiglutid) 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. März 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 Albiglutid beträgt die empfohlene Dosis 30 mg einmal wöchentlich subkutan appliziert. Die Dosis kann abhängig vom individuellen Ansprechen des Blutzuckers auf 50 mg einmal wöchentlich erhöht werden. Für die Kostendarstellung werden beide Wirkstärken zu Grunde gelegt.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3000 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. Gemäß Fachinformation<sup>14</sup> 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 indikationspezifische 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

---

<sup>14</sup> Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Dezember 2013

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, Glimperid 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 Albiglutid 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 Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt.

#### 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 1. Oktober 2012 eingegangen am 8. Oktober 2012 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. November 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Bera-

tungsgespräch fand am 3. Dezember 2012 statt. Mit Schreiben vom 6. August 2013, eingegangen am 7. August 2013, forderte der Unternehmer eine erneute Beratung nach § 8 AM-NutzenV zu Fragen der Methodik sowie zum Verfahren. Die Fragen wurden mit Schreiben vom 25. September 2013 schriftlich beantwortet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. August 2014 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 30. September 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Albiglutid ist der 1. Oktober 2014.

Am 28. Oktober 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 G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Oktober 2014 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 Albiglutid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 23. Dezember 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Februar 2015 statt.

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 10. März 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. März 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	3. Februar 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Februar 2015 3. März 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. März 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. 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 – Albiglutid**

Vom 19. März 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. März 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 24. Februar 2015 (BAnz AT 27.03.2015 B2), wie folgt zu ändern:

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

## **Albiglutid**

Beschluss vom: 19. März 2015  
In Kraft getreten am: 19. März 2015  
BAnz AT 16.04.2015 B2

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet:**

Albiglutid (Eperzan<sup>®</sup>) ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als:

#### 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.

#### Kombinationstherapie

In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1)<sup>15</sup>.

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

- 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)

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

<sup>15</sup> Fachinformation Eperzan<sup>®</sup> (Stand: Dezember 2014)

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):**

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senken

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Metformin + Humaninsulin

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Metformin + Humaninsulin

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

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) gegenüber Metformin und Humaninsulin:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Es liegen keine Daten vor.

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

Studie GLP 112753 (HARMONY 3)<sup>16</sup>

<b>Endpunktkategorie</b>	<b>Intervention Albiglutid + Metformin</b> N=302 Patienten mit Ereignissen n (%)	<b>Kontrolle Glimepirid + Metformin</b> N=307 Patienten mit Ereignissen n (%)	<b>Intervention vs. Kontrolle</b> RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>			
Gesamtmortalität	4 (1,3) <sup>c</sup>	6 (2,0) <sup>c</sup>	0,68 [0,19; 2,38] <sup>d</sup> 0,568
<b>Morbidität</b>			
Schlaganfälle (alle, adjudiziert) <sup>e</sup>	3 (1,0)	1 (0,3)	3,05 [0,32; 29,15] 0,330
Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) <sup>e</sup>	3 (1,0)	1 (0,3)	3,05 [0,32; 29,15] 0,330
kardiale Morbidität	12 (4,0)	5 (1,6)	2,44 [0,87; 6,84] <sup>d</sup> 0,081
Körpergewicht	N=296 MW (SD) in kg	N=302 MW (SD) in kg	MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>f</sup>
Studienbeginn	89,61 (18,38)	91,88 (20,51)	-2,37 [-3,03; -1,71] < 0,0001
Woche 104	88,43 <sup>g</sup> (18,47)	93,03 <sup>g</sup> (20,77)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
Endpunkt nicht erhoben			
<b>Nebenwirkungen</b>			

<sup>16</sup> Daten aus IQWiG Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014; Studie GLP 112753 (HARMONY 3); RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin.

Endpunktkategorie Endpunkt <sup>a</sup>	Intervention Albiglutid + Metformin N=302 Patienten mit Ereignissen n (%)	Kontrolle Glimepirid + Metformin N=307 Patienten mit Ereignissen n (%)	Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
UE	263 (87,1)	261(85,0)	
SUE	44 (14,6)	36 (11,7)	1,24 [0,82; 1,87] <sup>d</sup> 0,309
Abbruch wegen UE	24 (7,9)	17 (5,5)	1,44 [0,79; 2,62] <sup>d</sup> 0,246
schwere Hypoglykämien	0 (0)	1 (0,3)	k. A. 0,343
symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl) <sup>h</sup>	3 (1,0)	24 (7,8)	0,13 [0,04; 0,42] < 0,001
symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl)	12 (4,0)	66 (21,5)	0,18 [0,10; 0,33] <sup>d</sup> < 0,001
Reaktionen an der Injektionsstelle	55 (18,2)	26 (8,5)	2,15 [1,39; 3,33] <sup>d</sup> < 0,001

a: Wenn nicht anders angegeben, sind alle Ereignisse seit Beginn und innerhalb von 56 Tagen nach Beendigung der Behandlung bis Woche 164 berücksichtigt.

b: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574).

c: Berechnung des IQWiG.

d: Berechnung des IQWiG von Effektschätzer und Konfidenzintervall (asymptotisch).

e: Ereignisse bis zu dem Zeitpunkt, an dem alle Patienten Woche 104 erreicht haben.

f: Effektschätzung, Konfidenzintervall und p-Wert resultieren aus einer ANCOVA, adjustiert bezüglich Körpergewicht, HbA1c-Kategorie (< 8,0 % / ≥ 8,0 %), vorangegangene Myokardinfarkte (ja / nein), Alterskategorie (< 65 / ≥ 65 Jahre) und Region (Ex-USA, USA-Nord, USA-Süd Atlantik, USA-Süd Zentral, USA-West) jeweils zu Studienbeginn.

g: LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte und Körpergewichtswerte nach Notfallmedikation.

h: Ereignisse bis mindestens Woche 104 ohne Berücksichtigung der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; HbA1c: Glykohämoglobin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PG: Plasmaglukose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

Es liegen keine Daten vor.

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senken

Es liegen keine Daten vor.

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

Es liegen keine Daten vor.

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

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

ca. 221 400 Patienten

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

ca. 468 700 Patienten

b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

ca. 35 900 Patienten (Zweifachkombination mit einem Sulfonylharnstoff)

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senken

ca. 77 400 Patienten

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

ca. 450 000 - 650 000 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu E-perzan® (Wirkstoff: Albiglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Februar 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002735/WC500165117.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002735/WC500165117.pdf)

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (u.a. Albiglutid) 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. Albiglutid) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch derzeit nicht vorgenommen werden kann.

### 4. Therapiekosten

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid)</b>				
Albiglutid	kontinuierlich, 1 x wöchentlich <sup>17</sup>	kontinuierlich	1	52
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))</b>				
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>17</sup> Subkutane Applikation

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>18</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid)			
Albiglutid	30 oder 50 mg	3 x 4 Pens	52 Pens
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))			
Glibenclamid <sup>19</sup> oder	3,5 mg	180 Tabletten	182,5 - 1 095 Tabletten
Glimepirid	1 - 6 mg	180 Tabletten	365 Tabletten

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid)		
Albiglutid 30 mg oder 50 mg	356,14 €	335,26 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 19,11 € <sup>21</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))		
Glibenclamid <sup>22</sup> oder	14,93 €	12,85 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 0,31 € <sup>21</sup> ]
Glimepirid <sup>22</sup>	16,87 - 82,53 €	14,63 - 75,10 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 0,47 - 5,66 € <sup>21</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2015

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

#### **Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid)	
Albiglutid	1 452,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Glibenclamid oder	13,03 - 78,17 €
Glimepirid	29,67 - 152,29 €

<sup>18</sup> Jeweils größte Packung.

<sup>19</sup> Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1,75 - 10,5 mg.

<sup>20</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>21</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>22</sup> Festbetrag

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt:

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid in Kombination mit Metformin)</b>				
Albiglutid	kontinuierlich, 1 x wöchentlich <sup>17</sup>	kontinuierlich	1	52
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))</b>				
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>18</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid in Kombination mit Metformin)</b>			
Albiglutid	30 oder 50 mg	3 x 4 Pens	52 Pens
Metformin <sup>23</sup>	1000 mg	180 Tabletten	365 - 1 095 Tabletten
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))</b>			
Glibenclamid <sup>19</sup> oder Glimepirid	3,5 mg	180 Tabletten	182,5 - 1 095 Tabletten
	1 - 6 mg	180 Tabletten	365 Tabletten
Metformin <sup>23</sup>	1 000 mg	180 Tabletten	365 - 1 095 Tabletten

<sup>23</sup> Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1000 - 3000 mg.

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid in Kombination mit Metformin)		
Albiglutid 30 mg oder 50 mg	356,14 €	335,26 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 19,11 € <sup>21</sup> ]
Metformin <sup>22</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 0,62 € <sup>21</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))		
Glibenclamid <sup>22</sup> oder Glimepirid <sup>22</sup>	14,93 € 16,87 - 82,53 €	12,85 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 0,31 € <sup>21</sup> ] 14,63 - 75,10 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 0,47 - 5,66 € <sup>21</sup> ]
Metformin <sup>22</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 0,62 € <sup>21</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2015

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

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid in Kombination mit Metformin)	
Albiglutid + Metformin	1 486,03 - 1 552,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Glibenclamid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	46,27 - 177,88 € 62,91 - 252,00 €

b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin) <sup>24</sup>				
Albiglutid	kontinuierlich, 1 x wöchentlich <sup>17</sup>	kontinuierlich	1	52
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))				
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>18</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin) <sup>24</sup>			
Albiglutid	30 oder 50 mg	3 x 4 Pens	52 Pens
Glibenclamid <sup>19</sup> oder Glimepirid	3,5 mg 1 - 6 mg	180 Tabletten 180 Tabletten	182,5 - 1 095 Tabletten 365 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))			
Glibenclamid <sup>19</sup> oder Glimepirid	3,5 mg 1 mg - 6 mg	180 Tabletten 180 Tabletten	182,5 - 1 095 Tabletten 365 Tabletten
Metformin <sup>23</sup>	1 000 mg	180 Tabletten	365 - 1 095 Tabletten

<sup>24</sup> Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin ist die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff aufgeführt.

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin) <sup>24</sup>		
Albiglutid 30 mg oder 50 mg	356,14 €	335,26 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 19,11 € <sup>21</sup> ]
Glibenclamid <sup>22</sup> oder Glimepirid <sup>22</sup>	14,93 € 16,87 - 82,53 €	12,85 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 0,31 € <sup>21</sup> ] 14,63 - 75,10 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 0,47 - 5,66 € <sup>21</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))		
Glibenclamid <sup>22</sup> oder Glimepirid <sup>22</sup>	14,93 € 16,87 - 82,53 €	12,85 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 0,31 € <sup>21</sup> ] 14,63 - 75,10 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 0,47 - 5,66 € <sup>21</sup> ]
Metformin <sup>22</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 0,62 € <sup>21</sup> ]

Stand Lauer-Steuer: 1. März 2015

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

### **Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin) <sup>24</sup>	
Albiglutid + Glibenclamid oder Albiglutid + Glimepirid	1 465,82 - 1 530,96 € 1 482,46 - 1 605,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Glibenclamid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	46,27 - 177,88 € 62,91 - 252,00 €

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senken

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln) <sup>25</sup>				
Albiglutid	kontinuierlich, 1 x wöchentlich <sup>17</sup>	kontinuierlich	1	52
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>18</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln) <sup>25</sup>			
Albiglutid	30 oder 50 mg	3 x 4 Pens	52 Pens
Glibenclamid <sup>19</sup> oder Glimepirid	3,5 mg 1 - 6 mg	180 Tabletten 180 Tabletten	182,5 - 1 095 Tabletten 365 Tabletten
Metformin <sup>23</sup>	1 000 mg	180 Tabletten	365 - 1 095 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Huma-			

<sup>25</sup> Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ist die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin aufgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>18</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
ninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>26</sup>	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 924,75 - 27 849,50 I.E.
Metformin <sup>23</sup>	1 000 mg	180 Tabletten	365 - 1 095 Tabletten
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) <sup>26</sup>	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 924,75 - 27 849,50 I.E.

#### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln) <sup>25</sup>		
Albiglutid 30 mg oder 50 mg	356,14 €	335,26 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 19,11 € <sup>21</sup> ]
Glibenclamid <sup>22</sup> oder Glimepirid <sup>22</sup>	14,93 € 16,87 - 82,53 €	12,85 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 0,31 € <sup>21</sup> ] 14,63 - 75,10 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 0,47 - 5,66 € <sup>21</sup> ]
Metformin <sup>22</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 0,62 € <sup>21</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)		
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>22</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 6,22 € <sup>21</sup> ]
Metformin <sup>22</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 0,62 € <sup>21</sup> ]

<sup>26</sup> Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 kg KG („Mikrozensus 2013“).

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) <sup>22</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 6,22 € <sup>21</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2015

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/Packung <sup>27</sup>	Anzahl/Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzucker-teststreifen	12,00 €	1 - 3	365 - 1 095	87,60 - 262,80 €
	Lanzetten	3,80 €	1 - 3	365 - 1 095	6,94 - 20,80 €
	Einmalnadeln	22,80 €	1 - 2	365 - 730	83,22 - 166,44 €

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln) <sup>25</sup>	
Albiglutid + Metformin + Glibenclamid oder Albiglutid + Metformin + Glimepirid	1 499,06 - 1 630,67 € 1 515,70 - 1 704,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	412,22 - 857,68 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 - 757,97 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	

<sup>27</sup> Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. März 2015.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Blutzuckerteststreifen	87,60 - 262,80 €
Lanzetten	6,94 - 20,80 €
Einmalnadeln	83,22 - 166,44 €

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)) <sup>28</sup>				
Albiglutid	kontinuierlich, 1 x wöchentlich <sup>17</sup>	kontinuierlich	1	52
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) <sup>26</sup>	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>28</sup> Als Beispiel für ein zusätzliches orales Antidiabetikum ist exemplarisch Metformin genannt.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>18</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika))<sup>28</sup></b>			
Albiglutid	30 oder 50 mg	3 x 4 Pens	52 Pens
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>26</sup>	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 924,75 - 27 849,50 I.E.
Metformin <sup>23</sup>	1 000 mg	180 Tabletten	365 -1 095 Tabletten
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)</b>			
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>26</sup>	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 924,75 - 27 849,50 I.E.
Metformin <sup>23</sup>	1 000 mg	180 Tabletten	365 - 1 095 Tabletten
<b>Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist</b>			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) <sup>26</sup>	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 924,75 - 27 849,50 I.E.

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika))<sup>28</sup></b>		
Albiglutid 30 mg oder 50 mg	356,14 €	335,26 € [1,77 € <sup>20</sup> , 19,11 € <sup>21</sup> ]
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>22</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>20</sup> , 6,22 € <sup>21</sup> ]
Metformin <sup>22</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>20</sup> , 0,62 € <sup>21</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)</b>		
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>22</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>20</sup> , 6,22 € <sup>21</sup> ]
Metformin <sup>22</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>20</sup> , 0,62 € <sup>21</sup> ]
<b>Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist</b>		

Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) <sup>22</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>20</sup> , 6,22 € <sup>21</sup> ]
---	---------	---

Stand Lauer-Steuer: 1. März 2015

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

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel Albiglutid als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) <sup>28</sup>	
Albiglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) oder	1 831,78 - 2 210,76 €
Albiglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	1 865,01 - 2 310,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	412,22 - 857,68 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 - 757,97 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. März 2015 in Kraft.**

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

Berlin, den 19. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Albiglutid**

Vom 19. März 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. März 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 24. Februar 2015 (BAnz AT 27.03.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Albiglutid wie folgt ergänzt:

**Albiglutid**

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Albiglutid (Eperzan<sup>®</sup>) ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als:

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.

Kombinationstherapie

In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1)<sup>1</sup>.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 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)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

<sup>1</sup> Fachinformation Eperzan<sup>®</sup> (Stand: Dezember 2014)



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

- b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senken

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) gegenüber Metformin und Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:**

- 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

Es liegen keine Daten vor.

- b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt

- b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

Studie GLP 112753 (HARMONY 3)<sup>2</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt <sup>a</sup>	Intervention Albiglutid + Metformin N=302 Patienten mit Ereignissen n (%)	Kontrolle Glimepirid + Metformin N=307 Patienten mit Ereignissen n (%)	Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>			
Gesamtmortalität	4 (1,3) <sup>c</sup>	6 (2,0) <sup>c</sup>	0,68 [0,19; 2,38] <sup>d</sup> 0,568
<b>Morbidität</b>			
Schlaganfälle (alle, adjudiziert) <sup>e</sup>	3 (1,0)	1 (0,3)	3,05 [0,32; 29,15] 0,330

<sup>2</sup> Daten aus IQWiG Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014; Studie GLP 112753 (HARMONY 3); RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin.



Endpunktkategorie Endpunkt <sup>a</sup>	Intervention Ablglutid + Metformin N=302 Patienten mit Ereignissen n (%)	Kontrolle Glimepirid + Metformin N=307 Patienten mit Ereignissen n (%)	Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) <sup>e</sup>	3 (1,0)	1 (0,3)	3,05 [0,32; 29,15] 0,330
kardiale Morbidität	12 (4,0)	5 (1,6)	2,44 [0,87; 6,84] <sup>d</sup> 0,081
Körpergewicht	N=296 MW (SD) in kg	N=302 MW (SD) in kg	MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>f</sup>
Studienbeginn	89,61 (18,38)	91,88 (20,51)	-2,37
Woche 104	88,43 <sup>g</sup> (18,47)	93,03 <sup>g</sup> (20,77)	[-3,03; -1,71] < 0,0001
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
Endpunkt nicht erhoben			
<b>Nebenwirkungen</b>			
UE	263 (87,1)	261 (85,0)	
SUE	44 (14,6)	36 (11,7)	1,24 [0,82; 1,87] <sup>d</sup> 0,309
Abbruch wegen UE	24 (7,9)	17 (5,5)	1,44 [0,79; 2,62] <sup>d</sup> 0,246
schwere Hypoglykämien	0 (0)	1 (0,3)	k. A. 0,343
symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl) <sup>h</sup>	3 (1,0)	24 (7,8)	0,13 [0,04; 0,42] < 0,001
symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl)	12 (4,0)	66 (21,5)	0,18 [0,10; 0,33] <sup>d</sup> < 0,001
Reaktionen an der Injektionsstelle	55 (18,2)	26 (8,5)	2,15 [1,39; 3,33] <sup>d</sup> < 0,001

<sup>a</sup> Wenn nicht anders angegeben, sind alle Ereignisse seit Beginn und innerhalb von 56 Tagen nach Beendigung der Behandlung bis Woche 164 berücksichtigt.

<sup>b</sup> Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574).

<sup>c</sup> Berechnung des IQWiG.

<sup>d</sup> Berechnung des IQWiG von Effektschätzer und Konfidenzintervall (asymptotisch).

<sup>e</sup> Ereignisse bis zu dem Zeitpunkt, an dem alle Patienten Woche 104 erreicht haben.

<sup>f</sup> Effektschätzung, Konfidenzintervall und p-Wert resultieren aus einer ANCOVA, adjustiert bezüglich Körpergewicht, HbA1c-Kategorie (< 8,0 %/≥ 8,0 %), vorangegangene Myokardinfarkte (ja/nein), Alterskategorie (< 65/≥ 65 Jahre) und Region (Ex-USA, USA-Nord, USA-Süd Atlantik, USA-Süd Zentral, USA-West) jeweils zu Studienbeginn.

<sup>g</sup> LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte und Körpergewichtswerte nach Notfallmedikation.

<sup>h</sup> Ereignisse bis mindestens Woche 104 ohne Berücksichtigung der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; HbA1c: Glykohämoglobin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PG: Plasmaglukose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

Es liegen keine Daten vor.



- c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senken  
Es liegen keine Daten vor.
- d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)  
Es liegen keine Daten vor.
2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
- 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  
ca. 221 400 Patienten
- b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt
- b1) In der Zweifachkombination mit Metformin  
ca. 468 700 Patienten
- b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin  
ca. 35 900 Patienten (Zweifachkombination mit einem Sulfonylharnstoff)
- c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senken  
ca. 77 400 Patienten
- d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)  
ca. 450 000 – 650 000 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Eperzan® (Wirkstoff: Albiglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Februar 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002735/WC500165117.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002735/WC500165117.pdf)

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (u. a. Albiglutid) 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. Albiglutid) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch derzeit nicht vorgenommen werden kann.

### 4. Therapiekosten

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid)</b>				
Albiglutid	kontinuierlich, 1 x wöchentlich <sup>3</sup>	kontinuierlich	1	52
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid))</b>				
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimpirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>3</sup> Subkutane Applikation



## Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>4</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid)</b>			
Albiglutid	30 oder 50 mg	3 x 4 Pens	52 Pens
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))</b>			
Glibenclamid <sup>5</sup> oder Glimepirid	3,5 mg 1 – 6 mg	180 Tabletten 180 Tabletten	182,5 – 1 095 Tabletten 365 Tabletten

## Kosten:

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid)</b>		
Albiglutid 30 mg oder 50 mg	356,14 €	335,26 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 19,11 € <sup>7</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))</b>		
Glibenclamid <sup>8</sup> oder Glimepirid <sup>8</sup>	14,93 € 16,87 – 82,53 €	12,85 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 0,31 € <sup>7</sup> ] 14,63 – 75,10 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 0,47 – 5,66 € <sup>7</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

## Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid)</b>	
Albiglutid	1 452,79 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))</b>	
Glibenclamid oder Glimepirid	13,03 – 78,17 € 29,67 – 152,29 €

- b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt

## b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

## Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid in Kombination mit Metformin)</b>				
Albiglutid	kontinuierlich, 1 x wöchentlich <sup>3</sup>	kontinuierlich	1	52
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))</b>				
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>4</sup> Jeweils größte Packung.<sup>5</sup> Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg.<sup>6</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.<sup>7</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.<sup>8</sup> Festbetrag



### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>4</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid in Kombination mit Metformin)</b>			
Albiglutid	30 oder 50 mg	3 x 4 Pens	52 Pens
Metformin <sup>9</sup>	1 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))</b>			
Glibenclamid <sup>5</sup> oder Glimepirid	3,5 mg 1 – 6 mg	180 Tabletten 180 Tabletten	182,5 – 1 095 Tabletten 365 Tabletten
Metformin <sup>9</sup>	1 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten

### Kosten:

#### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid in Kombination mit Metformin)</b>		
Albiglutid 30 mg oder 50 mg	356,14 €	335,26 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 19,11 € <sup>7</sup> ]
Metformin <sup>8</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 0,62 € <sup>7</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))</b>		
Glibenclamid <sup>8</sup> oder Glimepirid <sup>8</sup>	14,93 € 16,87 – 82,53 €	12,85 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 0,31 € <sup>7</sup> ] 14,63 – 75,10 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 0,47 – 5,66 € <sup>7</sup> ]
Metformin <sup>8</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 0,62 € <sup>7</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

#### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid in Kombination mit Metformin)</b>	
Albiglutid + Metformin	1 486,03 – 1 552,50 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))</b>	
Glibenclamid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	46,27 – 177,88 € 62,91 – 252,00 €

b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin)<sup>10</sup></b>				
Albiglutid	kontinuierlich, 1 x wöchentlich <sup>3</sup>	kontinuierlich	1	52

<sup>9</sup> Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1 000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1 000 – 3 000 mg.

<sup>10</sup> Beispielfür die Kombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin ist die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff aufgeführt.



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))				
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

## Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>4</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
--------------------------	------------	--------------------------------	------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin)<sup>10</sup>

Albiglutid	30 oder 50 mg	3 x 4 Pens	52 Pens
Glibenclamid <sup>5</sup> oder Glimepirid	3,5 mg 1 – 6 mg	180 Tabletten 180 Tabletten	182,5 – 1 095 Tabletten 365 Tabletten

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))

Glibenclamid <sup>5</sup> oder Glimepirid	3,5 mg 1 mg – 6 mg	180 Tabletten 180 Tabletten	182,5 – 1 095 Tabletten 365 Tabletten
Metformin <sup>9</sup>	1 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten

## Kosten:

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
--------------------------	-------------------------------	---

Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin)<sup>10</sup>

Albiglutid 30 mg oder 50 mg	356,14 €	335,26 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 19,11 € <sup>7</sup> ]
Glibenclamid <sup>8</sup> oder Glimepirid <sup>8</sup>	14,93 € 16,87 – 82,53 €	12,85 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 0,31 € <sup>7</sup> ] 14,63 – 75,10 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 0,47 – 5,66 € <sup>7</sup> ]

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))

Glibenclamid <sup>8</sup> oder Glimepirid <sup>8</sup>	14,93 € 16,87 – 82,53 €	12,85 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 0,31 € <sup>7</sup> ] 14,63 – 75,10 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 0,47 – 5,66 € <sup>7</sup> ]
Metformin <sup>8</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 0,62 € <sup>7</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine



## Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin) <sup>10</sup>	
Albiglutid + Glibenclamid oder Albiglutid + Glimepirid	1 465,82 – 1 530,96 € 1 482,46 – 1 605,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Glibenclamid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	46,27 – 177,88 € 62,91 – 252,00 €

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senken

## Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln) <sup>11</sup>				
Albiglutid	kontinuierlich, 1 x wöchentlich <sup>3</sup>	kontinuierlich	1	52
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

## Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>8</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln) <sup>11</sup>			
Albiglutid	30 oder 50 mg	3 x 4 Pens	52 Pens
Glibenclamid <sup>5</sup> oder Glimepirid	3,5 mg 1 – 6 mg	180 Tabletten 180 Tabletten	182,5 – 1 095 Tabletten 365 Tabletten
Metformin <sup>9</sup>	1 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin; gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>12</sup>	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 924,75 – 27 849,50 I.E.
Metformin	1 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			

<sup>11</sup> Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ist die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin aufgeführt.

<sup>12</sup> Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 kg KG („Mikrozensus 2013“).



Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) <sup>12</sup>	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 924,75 – 27 849,50 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
--------------------------	-------------------------------	---

Zu bewertendes Arzneimittel (Abliglutid als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln)<sup>11</sup>

Abliglutid 30 mg oder 50 mg	356,14 €	335,26 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 19,11 € <sup>7</sup> ]
Glibenclamid <sup>8</sup> oder	14,93 €	12,85 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 0,31 € <sup>7</sup> ]
Glimepirid <sup>8</sup>	16,87 – 82,53 €	14,63 – 75,10 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 0,47 – 5,66 € <sup>7</sup> ]
Metformin <sup>8</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 0,62 € <sup>7</sup> ]

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)

Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>8</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 6,22 € <sup>7</sup> ]
Metformin <sup>8</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 0,62 € <sup>7</sup> ]

Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist

Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) <sup>8</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 6,22 € <sup>7</sup> ]
--	---------	---

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/Packung <sup>13</sup>	Anzahl/Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Blutzuckerteststreifen	12,00 €	1 – 3	365 – 1 095	87,60 – 262,80 €
Humaninsulin plus Metformin (gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin)	Lanzetten	3,80 €	1 – 3	365 – 1 095	6,94 – 20,80 €
	Einmalnadeln	22,80 €	1 – 2	365 – 730	83,22 – 166,44 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
--------------------------	----------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel (Abliglutid als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln)<sup>11</sup>

Abliglutid + Metformin + Glibenclamid oder Abliglutid + Metformin + Glimepirid	1 499,06 – 1 630,67 € 1 515,70 – 1 704,79 €
--	--

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)

Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	412,22 – 857,68 €
--	-------------------

Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist

Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 – 757,97 €
---	-------------------

<sup>13</sup> Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. März 2015.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Blutzuckerteststreifen	87,60 – 262,80 €
Lanzetten	6,94 – 20,80 €
Einmalnadeln	83,22 – 166,44 €

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)) <sup>14</sup>				
Albiglutid	kontinuierlich, 1 x wöchentlich <sup>3</sup>	kontinuierlich	1	52
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)

Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist

Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
---	---------------------------------	----------------	-----	-----

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung <sup>4</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)) <sup>14</sup>			
Albiglutid	30 oder 50 mg	3 x 4 Pens	52 Pens
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>12</sup>	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 924,75 – 27 849,50 I.E.
Metformin <sup>9</sup>	1 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)

Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>12</sup>	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 924,75 – 27 849,50 I.E.
Metformin <sup>9</sup>	1 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten

Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist

Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) <sup>12</sup>	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 924,75 – 27 849,50 I.E.
---	-------------	------------	----------------------------

<sup>14</sup> Als Beispiel für ein zusätzliches orales Antidiabetikum ist exemplarisch Metformin genannt.



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)) <sup>14</sup>		
Albiglutid 30 mg oder 50 mg	356,14 €	335,26 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 19,11 € <sup>7</sup> ]
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>8</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 6,22 € <sup>7</sup> ]
Metformin <sup>8</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 0,62 € <sup>7</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)		
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>8</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 6,22 € <sup>7</sup> ]
Metformin <sup>8</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 0,62 € <sup>7</sup> ]
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) <sup>8</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>6</sup> ; 6,22 € <sup>7</sup> ]

Stand Lauer-Steuer: 1. März 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Albiglutid als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)) <sup>14</sup>	
Albiglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) oder Albiglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	1 831,78 – 2 210,76 € 1 865,01 – 2 310,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	412,22 – 857,68 €
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 – 757,97 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. März 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 19. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB VDer Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. September 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Albiglutid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Albiglutid](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Albiglutid

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Albiglutid
- **Handelsname:** Eperzan®
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus Typ 2 (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2015
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-132)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/140/>

02.01.2015

- **Modul 1 (616.7 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-653/2014-09-29\\_Modul1\\_Abliglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-653/2014-09-29_Modul1_Abliglutid.pdf))
- **Modul 2 (431.9 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-654/2014-09-29\\_Modul2\\_Abliglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-654/2014-09-29_Modul2_Abliglutid.pdf))
- **Modul 3A (1.4 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-655/2014-09-29\\_Modul3A\\_Abliglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-655/2014-09-29_Modul3A_Abliglutid.pdf))
- **Modul 3B (1.4 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-656/2014-09-29\\_Modul3B\\_Abliglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-656/2014-09-29_Modul3B_Abliglutid.pdf))
- **Modul 3C (1.5 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-657/2014-09-29\\_Modul3C\\_Abliglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-657/2014-09-29_Modul3C_Abliglutid.pdf))
- **Modul 3D (1.5 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-658/2014-09-29\\_Modul3D\\_Abliglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-658/2014-09-29_Modul3D_Abliglutid.pdf))
- **Modul 4A (740.5 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-659/2014-09-29\\_Modul4A\\_Abliglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-659/2014-09-29_Modul4A_Abliglutid.pdf))
- **Modul 4B (6.2 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-660/2014-09-29\\_Modul4B\\_Abliglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-660/2014-09-29_Modul4B_Abliglutid.pdf))
- **Modul 4C (751.5 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-661/2014-09-29\\_Modul4C\\_Abliglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-661/2014-09-29_Modul4C_Abliglutid.pdf))
- **Modul 4D (749.3 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-662/2014-09-29\\_Modul4D\\_Abliglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-662/2014-09-29_Modul4D_Abliglutid.pdf))
- **Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (16.3 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-663/Unterlage-nach-5Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO-G-BA\\_Abliglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-663/Unterlage-nach-5Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO-G-BA_Abliglutid.pdf))

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1.4 MB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-140/2014-12-29_Info%20zur%20zVT_Abliglutid.pdf) ([https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-140/2014-12-29\\_Info%20zur%20zVT\\_Abliglutid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-140/2014-12-29_Info%20zur%20zVT_Abliglutid.pdf))

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Albiglutid (Eperzan®)

Eperzan ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als:

- Monotherapie

Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird.

- Kombinationstherapie

In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Albiglutid bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung ist:

- 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:  
**Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)**
- in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn zusammen mit Diät und Bewegung dieses den Blutzucker nicht ausreichend senken:  
**Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)**  
*(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)*
- in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn zusammen mit Diät und Bewegung diese den Blutzucker nicht ausreichend senken:  
**Metformin + Humaninsulin**  
*(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)*
- in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)  
**Metformin + Humaninsulin**  
*(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)*

Stand der Information: Oktober 2014

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(680.5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-664/2014-12-23_Nutzenbewertung-IQWiG_Albiglutid.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-664/2014-12-23\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Albiglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-664/2014-12-23_Nutzenbewertung-IQWiG_Albiglutid.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2015

- Mündliche Anhörung: 09.02.2015

#### **Stellungnahme abgeben**

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Albiglutid - 2014-10-01-D-132*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

#### **Informationen**

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2015** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Albiglutid - 2014-10-01-D-132* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.02.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.02.2015 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.02.2015 um 15:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Albiglutid**

Stand: 02.02.2015

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	23.01.2015
Novo Nordisk Pharma GmbH	15.01.2015
Janssen-Cilag GmbH	21.01.2015
Forscherguppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München, Prof. Schnell	22.01.2015
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	22.01.2015
Bundesverbandes niedergelassener Diabetologen e.V.	22.01.2015
MSD SHARP & DOHME GMBH	22.01.2015
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2015
Deutsche Diabetes Gesellschaft	23.01.2015
Professor Birkenfeld, Universitätsklinik Carl Gustav Carus Dresden	23.01.2015
Lilly Deutschland GmbH	23.01.2015
AstraZeneca GmbH	23.01.2015
Novartis Pharma GmbH	23.01.2015

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Fr. Dr. Daniela Seidel
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Hr. Dr. Michael Hennig
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Hr. Dr. Robert Welte
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Fr. Victoria Unmüßig
Janssen-Cilag GmbH	Fr. Dr. Natalie Peters
Janssen-Cilag GmbH	Fr. Dr. Ursula Kleine-Voßbeck
Forscherguppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München	Hr. Prof. Schnell
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Hr. Dr. Maximilian Gabler
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Hr. Dr. Matthias Trampisch
MSD SHARP & DOHME GMBH	Hr. Dr. Thomas Bartmus
MSD SHARP & DOHME GMBH	Hr. Dr. Kristian Fresenius
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Fr. Tina Orben
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Hr. Dr. Sebastian Werner
Deutsche Diabetes Gesellschaft	Fr. Prof. Monika Kellerer

Deutsche Diabetes Gesellschaft	Hr. Prof. Dirk Müller-Wieland
Universitätsklinik Carl Gustav Carus Dresden	Hr. Prof. Birkenfeld
Lilly Deutschland GmbH	Fr. Dr. Claudia Nicolay
Lilly Deutschland GmbH	Fr. Helena Beck
AstraZeneca GmbH	Fr. Chantal Merens
AstraZeneca GmbH	Fr. Charlotte Wilkens
Novartis Pharma GmbH	Fr. Dr. Cornelia Koch
Novartis Pharma GmbH	Hr. Dr. Sven Klebs

#### 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG</b>						
Fr. Dr. Daniela Seidel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Michael Hennig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Robert Welte	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Victoria Unmüßig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Janssen-Cilag GmbH</b>						
Fr. Dr. Natalie Peters	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Ursula Kleine-Voßbeck	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Forscherguppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München</b>						
Hr. Prof. Schnell	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
<b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</b>						
Hr. Dr. Maximilian Gabler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Matthias Trampisch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>MSD SHARP &amp; DOHME GMBH</b>						
Hr. Dr. Thomas Bartmus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Kristian Fresenius	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Fr. Tina Orben	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Sebastian Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Deutsche Diabetes Gesellschaft</b>						
Fr. Prof. Monika Kellerer	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dirk Müller-Wieland	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
<b>Universitätsklinik Carl Gustav Carus Dresden</b>						
Hr. Prof. Birkenfeld	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja

Lilly Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Claudia Nicolay	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Helena Beck	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH						
Fr. Chantal Merens	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Charlotte Wilkens	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH						
Fr. Dr. Cornelia Koch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Sven Klebs	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

### 5.1 Stellungnahme der Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG

Datum	23. Januar 2015
Stellungnahme zu	Albiglutid / Eperzan®
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Zusammenfassung</b></p> <p>Das IQWiG kommt zu der Einschätzung, dass für die Kombination Albiglutid + Metformin vs. Glimperid + Metformin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vorliegt. Wie im Dossier und in der vorliegenden Stellungnahme ausführlich dargestellt, ist GSK jedoch der Auffassung, dass auf Basis der vorgelegten Daten sowohl die Aussagesicherheit als auch das Ausmaß des Zusatznutzens höher einzustufen sind.</p> <p>Die Einschätzung bezüglich der Aussagesicherheit begründet das IQWiG mit dem Dosierungsschema von Glimperid und stuft daher die Hypoglykämie Endpunkte als potentiell hoch verzerrt ein. Die Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens ergibt sich durch einen Nachteil bei den Reaktionen an der Injektionsstelle, bei dem das Institut zwar zu dem Ergebnis kommt, dass dieser den Vorteil bei Hypoglykämien nicht vollständig aufhebt, das Ausmaß des Zusatznutzens deshalb aber herabstuft.</p> <p>GSK folgt diesen beiden Einschätzungen nicht. Wie GSK weiter unten ausführlich darlegen wird, sind die Endpunkte nicht-schwere Hypoglykämien sowohl intern als auch extern valide und damit als niedrig verzerrt einzustufen. GSK hält deshalb eine Herabstufung der Aussagesicherheit für den Zusatznutzen basierend auf diesem Endpunkt für nicht gerechtfertigt.</p> <p>GSK ist darüber hinaus weiterhin der Auffassung, dass sich durch den Nachteil der Reaktionen an der Injektionsstelle keine Abschwächung des Ausmaßes des Zusatznutzens von beträchtlich auf gering ergibt. Es handelt sich bei den Schadensereignissen vorwiegend um milde Ereignisse ohne Therapiebedürftigkeit. In der Fachinformation heißt es hierzu: „<i>Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht</i></p>	<p>Ausführungen zu diesen zusammenfassenden Aspekten finden sich bei den ausführlichen Ausführungen, Seite 98 ff.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<p><i>ausgeprägt und erforderten keine Behandlung.</i>“ (<sup>1</sup>Fachinformation Eperzan 2014). Nur ein kleiner Anteil an Patienten brach wegen dieses Ereignisses die Therapie ab. Im Gegensatz dazu sind Hypoglykämien Ereignisse, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und einer erhöhten Mortalität und auch mit einem akuten Gefährdungspotential für Patienten verbunden sind.</p> <p>In der folgenden Stellungnahme präsentiert GSK zusätzlich Auswertungen für HARMONY 3 zum Zeitpunkt Woche 164 – dieser Zeitpunkt wurde vom IQWiG favorisiert. Eine Zusammenfassung der beiden zuvor diskutierten Endpunkte (nicht-schwere Hypoglykämien, Reaktionen an der Injektionsstelle) zu diesem Zeitpunkt findet sich in der folgenden Tabelle. Eine Übersicht über alle Endpunkte zum Zeitpunkt Woche 164 (zusammen mit den von GSK im Modul 4B eingereichten Effektschätzern zum Datenschnitt ‚mindestens Woche 104‘) findet sich in <u>Anhang A</u>. Für keinen der Endpunkte ergibt sich zwischen den beiden Auswertungszeiträumen qualitativ eine andere Aussage.</p>											
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 895 622 991">HARMONY 3</th> <th data-bbox="622 895 992 991">Daten zum Studienende (Woche 164) (3-Jahres-Bericht)</th> <th data-bbox="992 895 1357 991">Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 991 622 1278">Endpunkt</td> <td data-bbox="622 991 992 1278"> <b>Met + Albiglutid vs. Met + Glimpirid</b>   <b>Anzahl Patienten (%) mit Ereignis</b>  <b>Effektschätzer [95% KI]</b>  <b>p-Wert</b>  <b>Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup></b> </td> <td data-bbox="992 991 1357 1278"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1278 622 1385">Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch</td> <td data-bbox="622 1278 992 1385">                     22 (7,3) vs. 77 (25,1)                      RR: 0,29 [0,19; 0,45]                      p&lt;0,0001<sup>2</sup> </td> <td data-bbox="992 1278 1357 1385">Beträchtlicher Zusatznutzen</td> </tr> </tbody> </table>	HARMONY 3	Daten zum Studienende (Woche 164) (3-Jahres-Bericht)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens	Endpunkt	<b>Met + Albiglutid vs. Met + Glimpirid</b>  <b>Anzahl Patienten (%) mit Ereignis</b> <b>Effektschätzer [95% KI]</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup></b>		Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch	22 (7,3) vs. 77 (25,1) RR: 0,29 [0,19; 0,45] p<0,0001 <sup>2</sup>	Beträchtlicher Zusatznutzen		
HARMONY 3	Daten zum Studienende (Woche 164) (3-Jahres-Bericht)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens									
Endpunkt	<b>Met + Albiglutid vs. Met + Glimpirid</b>  <b>Anzahl Patienten (%) mit Ereignis</b> <b>Effektschätzer [95% KI]</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup></b>										
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch	22 (7,3) vs. 77 (25,1) RR: 0,29 [0,19; 0,45] p<0,0001 <sup>2</sup>	Beträchtlicher Zusatznutzen									

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt $\leq 70$ mg/dl	Wahrscheinlichkeit: Hinweis 17 (5,6) vs. 75 (24,4) RR: 0,23 [0,14; 0,38] $p < 0,0001^2$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt $\leq 54$ mg/dl	4 (1,3) vs. 29 (9,4) RR: 0,14 [0,05; 0,39] $p < 0,0001^2$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt $\leq 70$ mg/dl	11 (3,6) vs. 61 (19,9) RR: 0,18 [0,10; 0,34] $p < 0,0001^2$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt $\leq 54$ mg/dl	3 (1,0) vs. 26 (8,5) RR: 0,12 [0,04; 0,38] $p < 0,0001^2$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Reaktionen an Injektionsstelle	55 (18,2) vs. 26 (8,5) RR: 2,15 [1,39; 3,33] $p = 0,0005^2$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
<sup>1</sup> Angabe der Wahrscheinlichkeit <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. 95% KI: 95% Konfidenzintervall Hypoglykämien: Es werden verschiedene Definitionen untersucht, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Die Kategorien sind NICHT einander ausschließend.		

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Quelle: (GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co.KG (GSK) 2015)</p> <p>Bei allen <u>nicht-schweren Hypoglykämie</u>-Kategorien zeigte sich konsistent ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Albiglutid. Es zeigt sich in der Gesamtschau eine deutliche Risikoreduktion, die zwischen 71% und 88% liegt, mit p-Werten unterhalb von 0,0001.</p> <p>Für die <u>Reaktionen an der Injektionsstelle</u> ist das Schadenspotenzial nicht quantifizierbar, da es sich bei der zweckmäßige Vergleichstherapie Glimepirid um eine orale Therapie handelt.</p> <p>Zusammenfassend vertritt GSK deshalb weiterhin die Auffassung, dass für die Kombination Albiglutid + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin ein <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> vorliegt.</p> <p>Neben dem Verzerrungspotential der Hypoglykämie Endpunkte sowie dem Schadenspotenzial der Reaktionen an der Injektionsstelle wird GSK in der vorliegenden Stellungnahme auf weitere Aspekte bezüglich Auswertungszeitpunkt, Auswahl der Endpunkte, Subgruppenanalysen, Hypoglykämien vor Notfallmedikation und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen eingehen.</p>	
<p><b>Inhaltsverzeichnis:</b></p> <p><b>Tabellenverzeichnis        7</b></p> <p><b>Verzerrungspotenzial der Hypoglykämie-Endpunkte        14</b></p> <p><b>Anwendung/Titration von Glimepirid und Einfluss auf Hypoglykämien        17</b></p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Auswertungszeitpunkt 26</b></p> <p><b>Auswahl von Endpunkten für die Nutzenbewertung 29</b></p> <p><b>Zusammenstellung der Endpunkte 35</b></p> <p><b>Reaktionen an der Einstichstelle 37</b></p> <p><b>Zusammenfassende Beurteilung des Zusatznutzens für Fragestellung B, Kombination von Albiglutid + Metformin 38</b></p> <p><b>Subgruppenanalysen zum Zeitpunkt nach 164 Wochen 40</b></p> <p><b>Subgruppenanalysen–Methodik 42</b></p> <p><b>Hypoglykämien vor Notfallmedikation 44</b></p> <p><b>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Modul 3A-3D) 45</b></p> <p><b>Referenzliste 54</b></p> <p><b>Anhang A: Ergebnisse auf Endpunktebene: HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013 56</b></p> <p><b>Anhang B: Ausschnitt aus der Case Report Form von HARMONY 3 79</b></p> <p><b>Anhang C: Verlauf der nicht-schweren Hypoglykämien (Woche 164, Datenschnitt 21. März 2013) 80</b></p> <p><b>Anhang D: Subgruppenanalysen für relevante Endpunkte (Woche 164, Datenschnitt 21. März 2013) 86</b></p> <p><b>Tabellenverzeichnis</b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Tabelle 1: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch (vor hyperglykämischer Notfallmedikation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-159, Modul4) 19</b></p> <p><b>Tabelle 2: Endpunkte 30</b></p> <p><b>Tabelle 3: Übersicht Subgruppenanalysen (Woche 164) 40</b></p> <p><b>Tabelle 4: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit (Tabelle 3-15 Modul 3C und Modul 3D) 47</b></p> <p><b>Tabelle 5: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) (Tabelle 3-16 Modul 3C) 48</b></p> <p><b>Tabelle 6: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) (Tabelle 3-16 Modul 3D) 49</b></p> <p><b>Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) (Tabelle 3-17 Modul 3C) 50</b></p> <p><b>Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) (Tabelle 3-17 Modul 3D) 51</b></p> <p><b>Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 56</b></p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Tabelle 10: Ergebnis für Endpunkt Mortalität (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 59</b></p> <p><b>Tabelle 11: Ergebnis für Endpunkt Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 60</b></p> <p><b>Tabelle 12: Ergebnis für Endpunkt Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE] (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 61</b></p> <p><b>Tabelle 13: Ergebnis für Endpunkt Kardiale Morbidität [MedDRA SOC] (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 62</b></p> <p><b>Tabelle 14: Ergebnis für Endpunkt Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 63</b></p> <p><b>Tabelle 15: Ergebnis für Endpunkt Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE] (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 64</b></p> <p><b>Tabelle 16: Ergebnis für Endpunkt Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC] (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 65</b></p> <p><b>Tabelle 17: Ergebnis für Endpunkt Hypoglykämien schwer (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 66</b></p> <p><b>Tabelle 18: Ergebnis für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 67</b></p> <p><b>Tabelle 19: Ergebnis für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt <math>\leq 70</math> mg/dl (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 68</b></p> <p><b>Tabelle 20: Ergebnis für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt <math>\leq 54</math> mg/dl (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 69</b></p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Tabelle 21: Ergebnis für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt <math>\leq 70</math> mg/dl (HARMONY 3, Woche 164, Daten 70</b></p> <p><b>Tabelle 22: Ergebnis für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt <math>\leq 54</math> mg/dl (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 71</b></p> <p><b>Tabelle 23: Ergebnis für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 72</b></p> <p><b>Tabelle 24: Ergebnis für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 73</b></p> <p><b>Tabelle 25: Ergebnis für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 74</b></p> <p><b>Tabelle 26: Ergebnis für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 75</b></p> <p><b>Tabelle 27: Ergebnis für Endpunkt Pankreatitis (Prüfarzt-identifiziert) (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 76</b></p> <p><b>Tabelle 28: Ergebnis für Endpunkt Pankreatitis (Prüfarzt-identifiziert und adjudiziert) (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 77</b></p> <p><b>Tabelle 29: Ergebnis für Endpunkt Gewichtsveränderung vom Ausgangswert in kg (HARMONY 3, Woche 156, Datenschnitt: 21. März 2013) 78</b></p> <p><b>Tabelle 30: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) vom Ausgangswert, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 156, Datenschnitt: 21. März 2013) 87</b></p> <p><b>Tabelle 31: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) vom Ausgangs-</b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>wert, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 156, Datenschnitt: 21. März 2013) 88</b></p> <p><b>Tabelle 32: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) vom Ausgangswert, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 156, Datenschnitt: 21. März 2013) 89</b></p> <p><b>Tabelle 33: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) vom Ausgangswert, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 156, Datenschnitt: 21. März 2013) 90</b></p> <p><b>Tabelle 34: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 91</b></p> <p><b>Tabelle 35: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 92</b></p> <p><b>Tabelle 36: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 93</b></p> <p><b>Tabelle 37: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 94</b></p> <p><b>Tabelle 38: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 95</b></p> <p><b>Tabelle 39: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse,</b></p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 96</b></p> <p><b>Tabelle 40: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 97</b></p> <p><b>Tabelle 41: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 98</b></p> <p><b>Tabelle 42: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 99</b></p> <p><b>Tabelle 43: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 100</b></p> <p><b>Tabelle 44: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 101</b></p> <p><b>Tabelle 45: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 102</b></p> <p><b>Tabelle 46: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 103</b></p> <p><b>Tabelle 47: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptoma-</b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>tisch, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 104</b></p> <p><b>Tabelle 48: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 105</b></p> <p><b>Tabelle 49: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 106</b></p> <p><b>Tabelle 50: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt <math>\leq 70</math> mg/dl, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 107</b></p> <p><b>Tabelle 51: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt <math>\leq 70</math> mg/dl, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 108</b></p> <p><b>Tabelle 52: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt <math>\leq 70</math> mg/dl, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 109</b></p> <p><b>Tabelle 53: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt <math>\leq 70</math> mg/dl; nach Ethnie stratifiziert nach aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 110</b></p> <p><b>Tabelle 54: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt <math>\leq 54</math> mg/dl, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 111</b></p> <p><b>Tabelle 55: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt <math>\leq 54</math></b></p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>mg/dl, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 112</b></p> <p><b>Tabelle 56: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt <math>\leq 54</math> mg/dl, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 113</b></p> <p><b>Tabelle 57: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt <math>\leq 54</math> mg/dl, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 114</b></p> <p><b>Tabelle 58: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt <math>\leq 70</math> mg/dl, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 115</b></p> <p><b>Tabelle 59: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt <math>\leq 70</math> mg/dl, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 116</b></p> <p><b>Tabelle 60: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt <math>\leq 70</math> mg/dl, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 117</b></p> <p><b>Tabelle 61: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt <math>\leq 70</math> mg/dl, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 118</b></p> <p><b>Tabelle 62: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptoma-</b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>tisch, bestätigt <math>\leq 54</math> mg/dl, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 119</b></p> <p><b>Tabelle 63: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt <math>\leq 54</math> mg/dl, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 120</b></p> <p><b>Tabelle 64: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt <math>\leq 54</math> mg/dl, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 121</b></p> <p><b>Tabelle 65: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt <math>\leq 54</math> mg/dl, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 122</b></p> <p><b>Tabelle 66: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 123</b></p> <p><b>Tabelle 67: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 124</b></p> <p><b>Tabelle 68: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 125</b></p> <p><b>Tabelle 69: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle, stratifiziert</b></p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013) 126</b></p>	
<p><b>Generelle Anmerkung</b> Soweit nicht gesondert gekennzeichnet, beziehen sich alle folgenden Kommentare auf <b>Fragestellung B</b>, Kombination von Albiglutid + Metformin</p>	
<p><b>Verzerrungspotenzial der Hypoglykämie-Endpunkte</b> Das IQWiG stellt in seiner Bewertung auf S. 56/57 fest: <i>„Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht in allen Punkten gefolgt. Die Ergebnisse für die Endpunkte symptomatische Hypoglykämien Blutzucker <math>\leq 70</math> mg/dl und <math>\leq 54</math> mg/dl und schwere Hypoglykämien werden entgegen der Bewertung des pU als potenziell hoch verzerrt eingestuft, wie im Folgenden erläutert wird.</i> <b>Hypoglykämien</b> (...) <i>Allerdings werden die Ergebnisse zu allen Hypoglykämie-Endpunkten (schwere und symptomatische) aufgrund des Anwendungsregimes von Glimепirid (relativ hohe fixe Anfangsdosis von 2 mg Glimепirid; Therapieintensivierung in Form einer einmaligen Dosiserhöhung um gleich 2 Dosisschritte von 2 mg auf 4 mg) in der Studie als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Bei den anderen in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten ergibt sich hieraus kein hohes Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt 2.4.1.2).“</i></p>	<p>Hinsichtlich der nicht schweren Hypoglykämien wurden die Ergebnisse der Endpunkte zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik wie auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (<math>\leq 54</math> mg/dl bzw. <math>\leq 70</math> mg/dl) beinhaltet. Obwohl ein Blutzuckergrenz-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>GSK Stellungnahme:</u></b></p> <p>Das Verzerrungspotenzial ist laut der Dossievorlage des G-BA nach folgenden Kriterien zu bewerten:</p> <p><b><u>„A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)</li> <li>– Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)</li> <li>– zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)</li> <li>– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)</li> <li>– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen</li> <li>– ergebnisgesteuerte Berichterstattung</li> <li>– sonstige Aspekte</li> </ul> <p><b><u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Verblindung der Endpunkterheber</li> <li>– Umsetzung des ITT-Prinzips</li> <li>– ergebnisgesteuerte Berichterstattung</li> <li>– sonstige Aspekte“</li> </ul> <p>Prüfärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich</p>	<p>wert von <math>\leq 54</math> mg eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz besitzt, werden auch die Ergebnisse mit einem normnahen Blutzuckergrenzwert von <math>\leq 70</math> mg/dl betrachtet. Dies begründet sich darin, dass Analysen zum Blutzuckergrenzwert von <math>\leq 70</math> mg/dl in der Studie a priori geplant waren, diejenigen zum Blutzuckergrenzwert <math>\leq 54</math> mg/dl nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden. Zudem liegen für die Operationalisierung zum Blutzuckergrenzwert <math>\leq 54</math> mg/dl ausschließlich für den kürzeren Zeitraum (alle Patienten haben mindestens Woche 104 erreicht) Auswertungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt symptomatische, durch ein Blutzuckermessung Wert von <math>\leq 54</math> mg/dl bestätigte Hypoglykämien<sup>29</sup> zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Albiglutid in Kombination mit Metformin (3 (1,0 %) vs. 24 (7,8 %); RR = 0,13, 95 %-KI [0,04; 0,42], <math>p &lt; 0,001</math><sup>13</sup>).</p> <p>Unter Albiglutid in Kombination mit Metformin traten über den Zeitraum bis 164 Wochen weniger symptomatische, durch ein Blutzuckermessung mit einem Wert von <math>\leq 70</math> mg/dl bestätigte Hypoglykämien<sup>30</sup> auf als unter Glimperid in Kombination mit Metformin (12 (4,0 %) vs. 66 (21,5 %); RR = 0,18, 95 %-KI [0,10; 0,33]<sup>31</sup>, <math>p &lt; 0,001</math><sup>32</sup>)).</p>

<sup>29</sup> Post-hoc durchgeführte Analyse

<sup>30</sup> A priori geplante Analyse

<sup>31</sup> Eigene Berechnung des IQWiG von Effektschätzer und Konfidenzintervall, Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014.

<sup>32</sup> Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Behandlung verblindet. Die Analyse aller Hypoglykämie-Endpunkte basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation einschließt und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung auswertet. Damit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil an Patienten niedriger im Vergleich zu der in der Studie definierten ITT-Population. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.</p> <p>Patienten waren aufgefordert, beim Erleben von Hypoglykämie-assoziierten Symptomen vermehrte Blutzuckerkontrollen durchzuführen sowie den Prüfarzt umgehend zu informieren.</p> <p>Es ergibt sich außerdem aus der Operationalisierung (und ADA Definition (<sup>3</sup>HYPOGLYCEMIA 2005)) der <i>schweren Hypoglykämien</i>, dass die meisten Ereignisse schwerwiegende Ereignisse im Sinne der Meldung unerwünschter Ereignisse darstellen. Daher ist von einer besonders hohen Datenqualität des Endpunktes <i>schwere Hypoglykämien</i> auszugehen, da diese Ereignisse in einem engen Zeitfenster meldepflichtig sind und einer gesonderten Dokumentation und Nachverfolgung zugeführt werden müssen.</p> <p>Die Einschätzung, ob eine bestätigte Hypoglykämie vorliegt, erfolgte auf Basis einer Blutzuckermessung und damit nach objektiven Kriterien (zutreffend für 4 der 5 Operationalisierungen des Endpunktes nicht-schwere Hypoglykämien, die in ihrer Definition gemessene Blutzuckerwerte enthalten).</p> <p>Für die doppelblinde, randomisierte Studie HARMONY 3, bei der Albiglutid mit Glimepirid in einem bestimmten Dosierungsschema verglichen wurde, liegt aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenziales auf Studienebene grundsätzlich eine hohe <i>interne Validität</i> vor. Da, wie oben dargelegt, keine Hypoglykämie-spezifischen Verzerrungsaspekte innerhalb der Studie vorlagen, sind auch alle Hypoglykämie-Endpunkte (schwere Hypoglykämien, nicht-schwere symptomatische Hypoglykämien, nicht-</p>	<p>Im zeitlichen Verlauf der nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien (vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellt bis Woche 104) zeigt sich eine deutliche Häufung der Hypoglykämien im Glimepiridarm zu Studienbeginn. Auch über den gesamten Studienverlauf trat auf niedrigerem Niveau eine höhere Anzahl von Hypoglykämien im Glimepiridarm als im Albiglutidarm auf.</p> <p>Die Verläufe des HbA1c-Werts erscheinen in den beiden Behandlungsgruppen nahezu identisch mit einer maximalen Senkung um ca. 0,8 Prozentpunkte zum Zeitpunkt 16 Wochen. Ab Woche 24 zeigt sich sogar eine stärkere Senkung des HbA1c-Wertes durch Albiglutid als durch Glimepirid. Die Ergebnisse zu Hypoglykämien sind daher nicht allein auf die Art der Glimepirid-Anwendung zurückzuführen und daher, mit bestehenden Unsicherheiten, interpretierbar.</p> <p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt nicht schwere Hypoglykämien ein geringerer Schaden von Albiglutid (in Kombination mit Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin).</p> <p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet.</p> <p>Mit der HARMONY 3-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase III Studie hoher Qualität und niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schwere bestätigte (<math>\leq 70</math> mg/dl), nicht-schwere bestätigte (<math>\leq 54</math> mg/dl), nicht-schwere symptomatische bestätigte (<math>\leq 70</math> mg/dl), nicht-schwere symptomatische bestätigte (<math>\leq 54</math> mg/dl)) als <b>niedrig verzerrt</b> anzusehen.</p> <p>Die Frage, ob von dem in HARMONY 3 gewählten Dosierungs-Algorithmus des Glimepirids auf andere Dosierungs-Algorithmen für dieses Medikament generalisiert werden kann (<i>externe Validität</i>), ist nach Auffassung von GSK eine separate Fragestellung, die nichts mit dem Verzerrungspotenzial des Endpunktes zu tun hat, und zu der GSK im nächsten Abschnitt Stellung nehmen wird.</p>	<p>Die Endpunkte schwere Hypoglykämien sowie symptomatische Hypoglykämien werden jedoch 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. Es ist daher nicht anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen den hypoglykämischen Ereignissen beider Studienarme bei gleichzeitig identischer (oder stärkerer) Blutzuckerkontrolle unter Albiglutid (ab Woche 24) allein durch die beschriebene Glimepirid Anwendung erklärt werden können.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung weist die Studie HARMONY 3 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, die sich insbesondere hinsichtlich der Bewertung der Vermeidung von</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(nicht schweren) Hypoglykämien ergeben könnten, rechtfertigen jedoch aufgrund der methodischen Güte der Studie in Verbindung mit den übereinstimmenden HbA1c-Verläufen in beiden Behandlungsarmen, nicht eine Herabstufung auf einen Anhaltspunkt, so dass hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.
<p><b>Anwendung/Titration von Glimepirid und Einfluss auf Hypoglykämien</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung auf S. 21/22 fest:</p> <p><b>„Glimepirid-Dosierung</b></p> <p><i>Wie zuvor beschrieben betrug die Anfangsdosis von Glimepirid 2 mg täglich und konnte ab Woche 4 Post-Randomisierung einmalig maskiert auf eine Dosis von 4 mg erhöht werden. Gemäß der Fachinformation von Glimepirid wird bei Patienten, bei denen mit der maximalen Tagesdosis von Metformin allein eine ausreichende Stoffwechseleinstellung nicht erzielt werden kann, die Behandlung mit einer niedrigen Dosierung begonnen, die dann in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise bis zur maximalen Tagesdosis von 6 mg erhöht wird [3]. De facto standen den Studienärzten die Dosierungen 1 mg, 3 mg, 5 mg und 6 mg nicht zur Verfügung. Weder konnten die eingeschlossenen Patienten somit mit der niedrigsten Anfangsdosis von 1 mg starten noch konnten Titrationsschritte von 1 mg durchgeführt werden. Ebenso konnte keine Erhöhung der Dosierung auf die zugelassene maximale Dosierung von bis zu 6 mg täglich erfolgen. Statt einer schrittweisen Titration im 1- bis 2-Wochen-Intervall konnte lediglich eine einmalige Dosiserhöhung um 2 mg durchgeführt werden. Durch das Studiendesign war daher eine individuell optimierte Behandlung unter Ausschöpfung der Möglichkeiten einer zulassungskonformen Anwendung von Glimepirid nicht möglich. Insgesamt ist jedoch mit dem Einsatz einer 2- und 4-mg- Dosierung ein zulassungs-</i></p>	<p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet.</p> <p>Mit der HARMONY 3-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase III Studie hoher Qualität und niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene vor.</p> <p>Die Endpunkte schwere Hypoglykämien sowie symptomatische Hypoglykämien werden jedoch 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 Anfangs-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>konformer Einsatz von Glimepirid in der Studie HARMONY 3 erfolgt. Die Unsicherheiten, die sich im Hinblick auf die vermutlich für zumindest einen Teil der Patienten zu hohe Anfangsdosierung und durch die Einschränkungen der Titrationsmöglichkeiten in der Studie ergeben, werden im Folgenden erläutert.</i></p> <p><i>Aus dem Therapieregime der Studie HARMONY 3 ist ersichtlich, dass im Albiglutidarm, im Gegensatz zum Glimepiridarm, die vorgesehene Dosiserhöhung des Wirkstoffs alle Dosierungen der Zulassung widerspiegelt [3,4]. Es ist nicht sicher, ob die in der Studie beobachteten Effekte allein auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind oder ob die Restriktionen zum Einsatz von Glimepirid einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Um dies zu beurteilen, ist eine Betrachtung der zeitlichen Verläufe der Hypoglykämien und der HbA1c-Werte erforderlich.“</i></p> <p><b><u>GSK Stellungnahme:</u></b></p> <p>GSK stimmt mit dem IQWiG überein, dass das Dosierungsschema von Glimepirid in HARMONY 3 zulassungskonform war. Dies hat auch die Zulassungsbehörde BfArM bestätigt (BfArM Schriftliche Stellungnahme_2014-12-08). Insbesondere weist GSK darauf hin, dass bei einem Vergleich zweier Substanzen, die nicht die gleiche Anzahl zugelassener Dosierungen haben, eine identische Titration schon methodisch unmöglich ist.</p> <p>Die HARMONY 3 Studie nähert sich in einer solchen Situation deshalb in der bestmöglichen Weise einer vergleichbaren Titration an, indem sie den zwei Dosierungsschritten des Albiglutids zulassungskonforme Dosierungsschritte des Glimepirids gegenüberstellt, die auch medizinisch in der Zweitlinientherapie vertretbar sind. Insbesondere, da die Nüchternblutzuckerwerte bei Studienbeginn 164 mg/dl (Albiglutid) bzw. 169 mg/dl (Glimepirid), und damit deutlich im hyperglykämischen Bereich, waren (siehe 2-Jahres CTR, Tabelle 14.2-2.1b); und dies obwohl Patienten Metformin erhielten.</p>	<p>dosierung 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. Es ist daher nicht anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen den hypoglykämischen Ereignissen beider Studienarme bei gleichzeitig identischer (oder stärkerer) Blutzuckerkontrolle unter Albiglutid (ab Woche 24) allein durch die beschriebene Glimepirid Anwendung erklärt werden können.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung weist die Studie HARMONY 3 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, die sich insbesondere hinsichtlich der Bewertung der Vermeidung von (nicht schweren) Hypoglykämien ergeben könnten, rechtfertigen jedoch aufgrund der methodischen Güte der Studie in Verbindung mit den übereinstimmenden HbA1c-Verläufen in beiden Behandlungsarmen, nicht eine Herabstufung auf einen Anhaltspunkt, so dass hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen verbleiben ein positiver und ein</p>

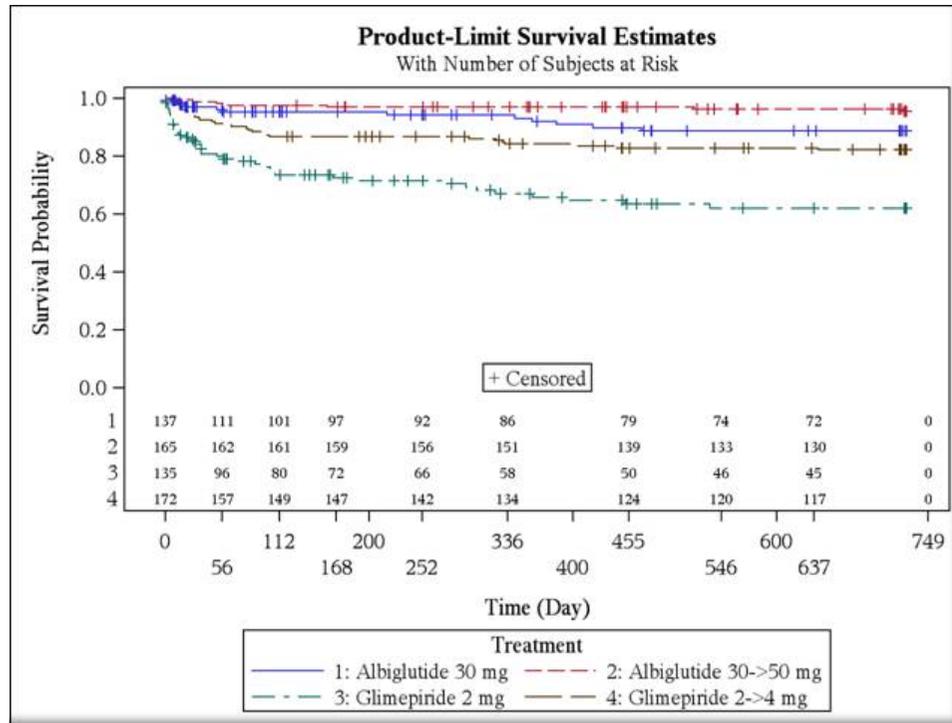
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Albiglutid-Arm wurde mit 60% der maximal möglichen Enddosis gestartet (30 mg /Woche) und im Glimepirid-Arm mit 50% der möglichen Studien-Enddosis (2 mg/Tag). Der Algorithmus für die verblindete Auftitrierung war für beide Therapiearme identisch, und die Auftitrierung erfolgte über einen längeren Zeitraum nach Blutzuckerkontrolle anhand von Nüchternblutzucker- und HbA1c-Werten. Eine vergleichbare Anzahl von Patienten wurde über die gesamte Studiendauer auftitriert (55% im Albiglutid-Arm und 56% im Glimepirid-Arm). Zu allen Zeitintervallen waren die Anteile der Patienten mit Auftitrierung vergleichbar zwischen den beiden Studienarmen.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p> <p>Wie bereits im Dossier Modul 4B durch GSK dargestellt, könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass die Glimepirid-Anfangsdosis von 2 mg/Tag vermehrt zu Hypoglykämien geführt haben könnte. Folgt man dem Auftitrierungsschema der Fachinformation für die <u>Monotherapie</u> wäre nach 1 bis 2 Wochen eine Glimepirid-Dosis von 2 mg/Tag möglich gewesen. Für die <u>Kombinationstherapie</u> wird in der Fachinformation lediglich dargestellt, dass mit einer niedrigen Dosis begonnen werden soll (ohne nähere Dosisangabe). Daher wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der die relativen Effektschätzer für die nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien für den Zeitraum ab Woche 4 berechnet wurden, d.h. die ersten 4 Wochen, in denen die Anfangsdosis von Glimepirid längstens eine Auswirkung gezeigt haben könnte, wurden von der Analyse ausgenommen. Diese Sensitivitätsanalyse wurde vom IQWiG weder kommentiert noch zur Frage der Generalisierbarkeit auf andere Dosierungsschemata herangezogen. Wegen ihrer Wichtigkeit soll sie deshalb hier noch einmal dargestellt werden:</p>	<p>negativer Effekt für Albiglutid jeweils in der gleichen Endpunktkategorie (nicht schwere/schwerwiegende Nebenwirkungen). Unter Abwägung des Ausmaßes des Vorteils eines geringeren Schadens hinsichtlich bestätigter, symptomatischer Hypoglykämien mit dem Nachteil eines größeren Schadens hinsichtlich des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle, ergibt sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen von Albiglutid gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin), da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin) erreicht wird.</p>

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
Tabelle 1: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch (vor hyperglykämischer Notfallmedikation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-159, Modul4)								
Studie	Albiglutid		Vergleichs-arm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY3  (Woche 4-104)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	14 (4,6)	307	59 (19,2)	0,24 [0,14; 0,42]	0,20 [0,11; 0,37]	-0,15 [-0,20; -0,10]	<0,0001 <sup>2</sup>
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse ab Woche 4 bis mindestens Woche 104 nach Beginn der Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämische Ereignis gekennzeichnet wurden. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: SAS Output 'GLP112753, Germany Final data through week 104', Tabelle PR20-3.20								

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Sensitivitätsanalyse bestätigt die Robustheit des positiven Effektes von Albiglutid bei den Hypoglykämien, unabhängig von der initialen Auftitrerung der Glimепiriddosis. Selbst wenn man nicht der Operationalisierung dieses Endpunktes zustimmt (siehe GSK Kommentare weiter unten zu den Hypoglykämie-Endpunkten), so kann dieser Endpunkt nichts desto trotz herangezogen werden, um die Ergebnisse mit und ohne Berücksichtigung der ersten 4 Wochen zu vergleichen. Der Effektschätzer für Woche 0 bis mind. Woche 104 für den gleichen Endpunkt war dabei RR (95%KI): 0,26 (0,16; 0,43) (Modul 4B, Tabelle 4-64). In der o.g. Sensitivitätsanalyse ohne die ersten 4 Wochen lag der Effektschätzer RR (95%KI) bei 0,24 (0,14; 0,42). Es zeigt sich also, dass selbst bei Nichtberücksichtigung der anfänglichen Hypoglykämien der Effektschätzer nahezu unverändert zum Vorteil von Albiglutid ist.</p> <p><u>Hypoglykämie-Risiko stratifiziert nach der Glimепirid-Dosis</u></p> <p>Als weiteres Kriterium für eine Übertragbarkeit der HARMONY 3 Ergebnisse auf mögliche andere Dosierungs-Algorithmen von Glimепirid kann untersucht werden, ob diejenigen Patienten, die die höhere Dosierung des Glimепirids erhalten haben, vermehrt Hypoglykämien hatten. Zur Operationalisierung wurden aus Konsistenzgründen (d.h. Konsistenz zur dargestellten Sensitivitätsanalyse) ebenfalls die nicht-schweren symptomatischen Hypoglykämien herangezogen. Die Abbildung zeigt die Überlebenskurve für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nicht-schweren symptomatischen Hypoglykämie“ stratifiziert nach Dosierung (zum Beispiel: „Glimепiride 2 mg“ zeigt die Ergebnisse für Patienten, die auf der 2 mg Dosierung verblieben; „Glimепiride 2→4mg“ zeigt die Ergebnisse für die Patienten, die im Verlauf der Studie von 2 mg auf 4 mg hochdosiert wurden) und Studienarm.</p>	

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung  
(wird vom G-BA ausgefüllt)



Die Hochdosierung auf 4 mg im Glimepirid-Arm führte **nicht** zu einer Erhöhung des Hypoglykämie-Risikos. Das gleiche Muster findet sich im Albiglutid-Arm (nur nicht so ausgeprägt und bei niedrigerem Risiko).

Verlauf von HbA1c und Nüchternblutzucker

Im Dossier ausführlich von GSK dargestellt wurde der HbA1c Verlauf, der für die ersten Wochen einen nahezu identischen Verlauf für die beiden Medikamente zeigte, im

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weiteren Verlauf (nach Woche 24) sogar eine bessere HbA1c Kontrolle trotz weniger Hypoglykämien für Albiglutid. Dies wurde bereits vom IQWiG entsprechend gewürdigt und wird deshalb in dieser Stellungnahme nicht noch einmal näher erläutert.</p> <p>Als weiteres Kriterium kann der Nüchternblutzucker herangezogen werden. Auch diesen (wie schon die Sensitivitätsanalyse) hat IQWiG im Unterschied zu anderen Nutzenbewertungen bei Diabetes nicht kommentiert, obwohl dieser Parameter im Dossier dargestellt ist. Deshalb sei hier noch einmal die Kurve dargestellt. An dieser Stelle möchte GSK darauf hinweisen, dass im Modul 4B die Beschriftung der rechten Achse (in mg/dl) der Nüchternblutzucker-Kurve inkorrekt war. Anbei deshalb die korrigierte Abbildung (<sup>4</sup>GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co.KG (GSK) 2014).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
<div data-bbox="206 414 1124 992"> <table border="1"> <caption>Estimated data from Abbildung 4-8</caption> <thead> <tr> <th>Zeit (Wochen)</th> <th>Glimepirid+Metformin (mmol/l)</th> <th>Abiglutid+Metformin (mmol/l)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>9.4</td><td>9.1</td></tr> <tr><td>2</td><td>8.4</td><td>8.3</td></tr> <tr><td>4</td><td>8.0</td><td>8.0</td></tr> <tr><td>8</td><td>7.8</td><td>8.0</td></tr> <tr><td>12</td><td>8.0</td><td>7.8</td></tr> <tr><td>16</td><td>8.0</td><td>7.9</td></tr> <tr><td>20</td><td>8.0</td><td>7.9</td></tr> <tr><td>24</td><td>8.2</td><td>7.9</td></tr> <tr><td>36</td><td>8.2</td><td>7.9</td></tr> <tr><td>48</td><td>8.4</td><td>8.0</td></tr> <tr><td>52</td><td>8.3</td><td>7.9</td></tr> <tr><td>65</td><td>8.7</td><td>8.2</td></tr> <tr><td>78</td><td>8.8</td><td>8.2</td></tr> <tr><td>91</td><td>8.8</td><td>8.3</td></tr> <tr><td>104</td><td>8.9</td><td>8.2</td></tr> </tbody> </table> </div> <div data-bbox="197 1024 1137 1088"> <p>Abbildung 4-8: Zeitverlauf der glykämischen Kontrolle (Nüchternblutzucker). Mittelwert <math>\pm</math> SE</p> </div> <p data-bbox="138 1125 1384 1276">Wie schon beim HbA1c zeigt sich in HARMONY 3 in beiden Studienarmen in der frühen Studienphase ein vergleichbarer Verlauf, im späteren Studienverlauf erreicht Abiglutid sogar eine deutlich bessere Senkung des Nüchternblutzuckers, und dies bei signifikant weniger Hypoglykämien.</p>	Zeit (Wochen)	Glimepirid+Metformin (mmol/l)	Abiglutid+Metformin (mmol/l)	0	9.4	9.1	2	8.4	8.3	4	8.0	8.0	8	7.8	8.0	12	8.0	7.8	16	8.0	7.9	20	8.0	7.9	24	8.2	7.9	36	8.2	7.9	48	8.4	8.0	52	8.3	7.9	65	8.7	8.2	78	8.8	8.2	91	8.8	8.3	104	8.9	8.2	
Zeit (Wochen)	Glimepirid+Metformin (mmol/l)	Abiglutid+Metformin (mmol/l)																																															
0	9.4	9.1																																															
2	8.4	8.3																																															
4	8.0	8.0																																															
8	7.8	8.0																																															
12	8.0	7.8																																															
16	8.0	7.9																																															
20	8.0	7.9																																															
24	8.2	7.9																																															
36	8.2	7.9																																															
48	8.4	8.0																																															
52	8.3	7.9																																															
65	8.7	8.2																																															
78	8.8	8.2																																															
91	8.8	8.3																																															
104	8.9	8.2																																															

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u><i>Besondere Patientengruppen</i></u></p> <p>Ein weiterer Kritikpunkt könnte die fehlende Möglichkeit einer individuelleren Dosis-Steuerung für besonders vulnerable Patienten sein, etwa solche mit einem tieferen HbA1c (zu Studienbeginn) oder ältere Patienten (<sup>5</sup>Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2014). Dazu ist anzumerken, dass bei Nicht-Unterlegenheitsstudien wie HARMONY 3 eine ausreichende Dosierung des Glimperids erforderlich ist. Der Prüfarzt konnte auf Grundlage des Studienprotokolls und der Case Report Form (CRF) jedoch beim Auftreten einer Hypoglykämie die Studienmedikation reduzieren oder ganz absetzen (siehe <u>Anhang B</u> für relevanten Ausschnitt aus der CRF). Der Prüfarzt konnte insbesondere bei wiederholten Hypoglykämien nach ärztlichem Ermessen die Studienmedikation absetzen (siehe Studienprotokoll Amendment 1 HARMONY 3, Abschnitt 4.6 Withdrawal Criteria). Für die Wirksamkeit dieser Maßnahmen spricht auch, dass bis zum Zeitpunkt Woche 104 kein Patient eine schwere Hypoglykämie hatte, und im weiteren Verlauf (Woche 104-164) (lediglich) ein Patient mit einem solchen Ereignis beobachtet wurde.</p> <p>Zusätzlich können für die Endpunkte nicht-schwere Hypoglykämien die Interaktions-Analysen für HbA1c (als Ausdruck der Schwere der Erkrankung) und Alter betrachtet werden. So findet sich für keinen der nicht-schweren Hypoglykämie Endpunkte eine signifikante Interaktion (zum Beispiel Modul 4B, Tabelle 4-160). Ein vergleichbarer Anteil von Patienten im Glimperid Arm hatte eine nicht-schwere Hypoglykämie (siehe zum Beispiel Modul 4B, Tabelle 4.3.1.3.2.18.1), unabhängig vom Alter. Zwar hatten circa doppelt so viele Patienten mit einem HbA1c unter 8% im Vergleich zu denen mit mindestens 8% eine nicht-schwere symptomatische Hypoglykämie, jedoch war dieses Muster im Albiglutid-Arm (auf tieferem Niveau) auch zu beobachten. Deshalb wurde kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Schwere der Erkrankung festgestellt (siehe Modul 4B, Tabelle 4.3.1.3.2.18.3).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusammenfassung</u> <b>Zusammenfassend kann man sagen, dass HARMONY 3 im Studiendesign, Titrationsschema und Zeitverlauf der Hypoglykämien keinerlei Anhalt dafür bietet, dass die nachgewiesene deutliche Risikoreduktion durch Albiglutid bei den nicht schweren Hypoglykämien auf andere als Substanzeffekte zurückzuführen ist.</b> Nach Auffassung von GSK gelten damit die Ergebnisse von HARMONY 3 für die Endpunkte nicht- schwere Hypoglykämien für Glimepirid uneingeschränkt.</p> <p>Zusammen mit dem vorherigen GSK Kommentar, dass die Endpunkte niedrig verzerrt sind, hält GSK deshalb an seiner Einschätzung fest, das für die Endpunkte nicht-schwere Hypoglykämien ein <b>Hinweis auf einen beträchtlichen</b> Zusatznutzen besteht.</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen verbleiben ein positiver und ein negativer Effekt für Albiglutid jeweils in der gleichen Endpunktkategorie (nicht schwere/schwerwiegende Nebenwirkungen). Unter Abwägung des Ausmaßes des Vorteils eines geringeren Schadens hinsichtlich bestätigter, symptomatischer Hypoglykämien mit dem Nachteil eines größeren Schadens hinsichtlich des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle, ergibt sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen von Albiglutid gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin), da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombi-</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nation mit Metformin) erreicht wird.
<p><b>Auswertungszeitpunkt</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung auf S. 57 fest:</p> <p><b>„Generelle Anmerkung zur Darstellung der Ergebnisse und Auswertungsarten</b></p> <p><i>Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte lagen teilweise Auswertungen zu mehreren Zeiträumen vor. Insgesamt umfasste die Studie einen Behandlungszeitraum von 156 Wochen sowie einen Nachbeobachtungszeitraum von 56 Tagen, sodass die Gesamtdauer der Beobachtungszeit 164 Wochen betrug. Der pU präsentiert in seinem Dossier jedoch ausschließlich Auswertungen, in die Ereignisse bis zu dem Zeitpunkt einfließen, an dem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten. Der pU begründet dieses Vorgehen damit, dass es sich um die gleichen Analysen handele, die auch im Zulassungsverfahren vorgelegt wurden. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Vielmehr wurde in der vorliegenden Bewertung für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum herangezogen, sodass für die meisten Endpunkte Auswertungen zum Zeitpunkt 164 Wochen in die vorliegende Bewertung eingingen.“</i></p> <p>Das IQWiG stellt desweiteren in seiner Bewertung auf S. 6 fest:</p> <p><i>„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 per Protokoll geplant, nachdem alle Patienten Woche 104 erreicht hatten.“</i></p> <p><u>GSK Stellungnahme:</u></p> <p>Gemäß Studienprotokoll wurden die primären Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter der HARMONY 3 Studie nach Woche 104 erhoben. Somit basierte die pri-</p>	<p>Die Gesamtdauer der Beobachtungszeit betrug 164 Wochen. Für die vorliegende Bewertung stellt das IQWiG in</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>märe und konfirmatorische Analyse auf den Daten, die vorlagen, als alle Patienten mindestens 2 Studienjahre (104 Wochen) abgeschlossen hatten. Dabei handelte es sich nicht um eine Interimsanalyse im methodisch-statistischen Sinne; es war somit auch keine Adjustierung des Signifikanzniveaus notwendig. Mit diesem 2-Jahres-Datenschnitt („mind. Woche 104“, Completion Date: 13. Januar 2012) wurde der sogenannte „2-Jahres-Bericht“ der Studie zum 18. September 2012 angefertigt und im Rahmen des Zulassungsverfahrens den Behörden eingereicht. Nach Woche 104 wurde die randomisierte, doppelblinde Behandlung weitere 52 Wochen fortgesetzt, gefolgt von einer 8-wöchigen Nachbeobachtungsphase – so dass die gesamte Studiendauer nach Randomisierung 164 Wochen betrug (davon 156 Wochen unter Behandlung). Es erfolgte danach ein zweiter und letzter Datenschnitt, auf dem der sogenannte „3-Jahres-Bericht“ („Woche 164“) beruht. Damit war die Studie planmäßig beendet, ausgewertet und berichtet. (Completion Date: 21. März 2013, Datum des Berichtes: 30. Juli 2013). Beide Abschlussberichte wurden zusammen mit dem Nutzendossier eingereicht. Das im Nutzendossier im Modul 4-B, Tabelle 4-2, dargestellte Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basiert auf dem 2-Jahres-Bericht, um eine möglichst hohe Konsistenz mit den Zulassungsunterlagen (wie z.B. dem EPAR) zu gewährleisten.</p> <p>Dem Ansatz des IQWiG folgend stellt GSK nun das Ausmaß des Zusatznutzens zusätzlich auch auf Basis des letzten Datenschnittes dar (siehe Anhang A zu dieser Stellungnahme). Die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Daten zum Zeitpunkt nach 164 bzw. 156 Wochen führen im Vergleich zu den bereits im Dossier dargestellten Daten weder zu einer Veränderung der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene noch auf Endpunktebene. Somit wurde auf eine erneute Darstellung dieses Aspekts verzichtet. Ebenso werden die aktualisierten bzw. neuen <u>Verläufe der nicht-schweren Hypoglykämien</u> im Anhang C dargestellt. Im Vergleich zu der bereits zuvor von GSK eingereichten Graphik (Modul 4B, Abbildung 4-6) zeigt sich für Woche</p>	<p>seiner Nutzenbewertung (A 14-36 vom 23. Dezember 2014) für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum dar. Dies entspricht somit der best verfügbaren Evidenz zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung. Dies weicht von der ursprünglichen Darstellung der Ergebnisse durch den pharmazeutischen Unternehmer ab, der im Dossier einen Datenschnitt zum Zeitpunkt Woche 104 (primärer Endpunkt der Studie; in Analogie zu dem für die Zulassung eingereichten Datenschnitt) auswertet. Im Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zum Zeitpunkt Woche 164 nachgereicht und entsprechend berücksichtigt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>104 bis Woche 164, dass über den genannten Zeitraum im Glimepirid-Arm nicht-schwere, symptomatische Hypoglykämien zu verzeichnen sind, während diese im Albiglutid-Arm nur vereinzelt auftreten. Unabhängig vom Beobachtungszeitraum ergibt sich die folgende Interpretation des Hypoglykämie-Musters für nicht-schwere symptomatische Hypoglykämien: Hypoglykämien waren während der gesamten Studienperiode zu beobachten, mit einer konsistent geringeren Rate für Albiglutid.</p> <p>Für alle anderen Abbildungen zu den Endpunkten nicht schwere, symptomatische, bestätigte (<math>\leq 54</math> mg/dl bzw. <math>\leq 70</math>mg/dl) sowie nicht schwere bestätigte (<math>\leq 54</math> mg/dl bzw. <math>\leq 70</math>mg/dl) zeigen sich im Zeitraum Woche 0 bis Woche 164 analoge Muster zu dem bereits beschriebenen. Dies unterstreicht zusammen mit den konsistenten Effektschätzern für die fünf Operationalisierungen des Endpunktes nicht-schwere Hypoglykämien die Zuverlässigkeit der Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens für diesen Endpunkt.</p> <p>Beim Endpunkt „Gewichtsveränderung zum Ausgangswert“ wurde allerdings nicht der längste verfügbare Zeitraum (Woche 164) sondern der letzte Wert am Ende der Behandlungsphase (Woche 156) berücksichtigt, da nach Absetzen der Glimepirid Medikation Patienten innerhalb von 8 Wochen ihr Ausgangsgewicht fast wieder erreicht hatten (<sup>6</sup>GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co.KG (GSK) 2013). Die Darstellung des Effektes, basierend auf den 164-Wochen-Daten, hätte somit zu einer Verzerrung des tatsächlichen Behandlungseffektes geführt.</p> <p><b>Aus der revidierten Zusatznutzen-Tabelle (<u>Anhang A</u>) ist ersichtlich, dass sich qualitativ für keinen der Endpunkte eine andere Aussage bezüglich des Zusatznutzens ergibt, wenn die 3-Jahres Daten (Woche 164) anstatt der 2-Jahres Daten (Woche 104) berücksichtigt werden.</b> Bei einigen Endpunkten ändern sich die Effektschätzer zu Gunsten von Albiglutid (Mortalität, kardiale Morbidität MedDRA), während</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>sie sich für andere Endpunkte zu Ungunsten von Albiglutid verändern (Myokardinfarkt MACE, Nierenfunktionsstörung MedDRA). Allerdings bleiben alle diese Endpunkte in den Analysen ‚mind. Woche 104‘ und Woche 164 <i>statistisch nicht signifikant</i>. Die Effektschätzer für die Endpunkte nicht-schwere Hypoglykämien und Reaktionen an der Injektionsstelle verändern sich marginal und <i>bleiben statistisch signifikant</i>.</p>																
<p><b>Auswahl von Endpunkten für die Nutzenbewertung</b></p> <p>In Tabelle 4.4 des Moduls 4B wurden die Endpunkte aufgelistet, die für die Nutzenbewertung durch GSK berücksichtigt wurden. In der folgenden tabellarischen Übersicht wird die Argumentation des IQWiG bezüglich der Endpunktauswahl dargestellt, gefolgt von einer Spalte mit Kommentaren von GSK und ob weitere Daten in der Stellungnahme zu diesem Endpunkt dargestellt werden.</p> <p>Tabelle 2: Endpunkte</p> <table border="1" data-bbox="150 963 1384 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="150 963 427 1102">Von GSK im Dossier Modul 4B dargestellter Endpunkt</th> <th data-bbox="427 963 651 1102">Im IQWiG Bericht berücksichtigter Endpunkt</th> <th data-bbox="651 963 808 1102">Quelle IQWiG Bericht</th> <th data-bbox="808 963 1144 1102">GSK Kommentar</th> <th data-bbox="1144 963 1384 1102">Weitere Daten in der vorliegenden GSK Stellungnahme*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="150 1102 427 1182">Gesamtmortalität</td> <td data-bbox="427 1102 651 1182">Ja</td> <td data-bbox="651 1102 808 1182">2.8.3.2.4.3 (Seite 57)</td> <td data-bbox="808 1102 1144 1182"></td> <td data-bbox="1144 1102 1384 1182">Analyse bis Woche 164</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 1182 427 1385">Zerebrale Morbidität [MedDRA SOC]</td> <td data-bbox="427 1182 651 1385">Nein <i>„Da Schlaganfälle in der vorliegenden Studie als eigener Endpunkt erfasst wurden,</i></td> <td data-bbox="651 1182 808 1385">2.8.3.2.4.3 (Seite 58)</td> <td data-bbox="808 1182 1144 1385">GSK vertritt die Auffassung, dass die drei relevanten Endpunkte der zerebralen Morbidität (MedDRA SOC und zwei adjudizierte Schlaganfall-</td> <td data-bbox="1144 1182 1384 1385">Nein</td> </tr> </tbody> </table>	Von GSK im Dossier Modul 4B dargestellter Endpunkt	Im IQWiG Bericht berücksichtigter Endpunkt	Quelle IQWiG Bericht	GSK Kommentar	Weitere Daten in der vorliegenden GSK Stellungnahme*	Gesamtmortalität	Ja	2.8.3.2.4.3 (Seite 57)		Analyse bis Woche 164	Zerebrale Morbidität [MedDRA SOC]	Nein <i>„Da Schlaganfälle in der vorliegenden Studie als eigener Endpunkt erfasst wurden,</i>	2.8.3.2.4.3 (Seite 58)	GSK vertritt die Auffassung, dass die drei relevanten Endpunkte der zerebralen Morbidität (MedDRA SOC und zwei adjudizierte Schlaganfall-	Nein	<p>Zu den Ergebnissen der Studie HARMONY 3:</p> <p>Die Gesamtdauer der Beobachtungszeit betrug 164 Wochen. Für die vorliegende Bewertung stellt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung (A 14-36 vom 23. Dezember 2014) für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum dar. Dies entspricht somit der best verfügbaren Evidenz zum Zeitpunkt der</p>
Von GSK im Dossier Modul 4B dargestellter Endpunkt	Im IQWiG Bericht berücksichtigter Endpunkt	Quelle IQWiG Bericht	GSK Kommentar	Weitere Daten in der vorliegenden GSK Stellungnahme*												
Gesamtmortalität	Ja	2.8.3.2.4.3 (Seite 57)		Analyse bis Woche 164												
Zerebrale Morbidität [MedDRA SOC]	Nein <i>„Da Schlaganfälle in der vorliegenden Studie als eigener Endpunkt erfasst wurden,</i>	2.8.3.2.4.3 (Seite 58)	GSK vertritt die Auffassung, dass die drei relevanten Endpunkte der zerebralen Morbidität (MedDRA SOC und zwei adjudizierte Schlaganfall-	Nein												

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>ist die zerebrale Morbidität über diesen adäquat erfasst. Eine alternative Operationalisierung über die SOC ist deutlich weniger spezifisch und wird daher abweichend vom pU nicht herangezogen.“</i>		Endpunkte) in ihrer Gesamtheit dargestellt und interpretiert werden sollten. Allerdings stimmen wir dem IQWiG zu, dass die beiden Endpunkten zum Schlaganfall spezifischer sind und wegen der verblindeten Adjudizierung auch von höherer Qualität.		<p>Dossiereinreichung. Dies weicht von der ursprünglichen Darstellung der Ergebnisse durch den pharmazeutischen Unternehmer ab, der im Dossier einen Datenschnitt zum Zeitpunkt Woche 104 (primärer Endpunkt der Studie; in Analogie zu dem für die Zulassung eingereichten Datenschnitt) auswertet. Im Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zum Zeitpunkt Woche 164 nachgereicht.</p> <p><u>Mortalität und Morbidität</u></p> <p><i>Mortalität</i></p> <p>In der Studie HARMONY3 traten für den Zeitraum bis Woche 164 insgesamt 4 Todesfälle unter Albiglutid + Metformin und 6 Todesfälle unter Glimepirid + Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt.</p> <p><i>Schlaganfälle (alle, adjudiziert), Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) und kardiale Morbidität</i></p> <p>Die Erhebung der Schlaganfälle erfolgte im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse, der major adverse cardiac events (MACE). Diese wurden durch ein zentrales Endpunkt-Evaluationskomitee verblindet adjudiziert Für die Endpunkte Schlaganfälle (alle, adjudiziert sowie nicht tödlich, adjudiziert) traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.</p>
Kardiale Morbidität [MedDRA SOC]	Ja	2.8.3.2.4.3 (Seite 58/9)		Analyse bis Woche 164	
Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]	Ja	2.8.3.2.4.3 (Seite 58)		Analyse bis Woche 164	
Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE]					
Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]	Nein	2.8.3.2.4.3 (Seite 59)	GSK vertritt die Auffassung, dass die drei relevanten Endpunkte der kardialen Morbidität (MedDRA SOC und zwei adjudizierte Myokardinfarkt-Endpunkte) <u>in ihrer Gesamtheit dargestellt und interpretiert werden sollten</u> . Da die beiden Endpunkte zum Myokard-	Analyse bis Woche 164	
Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE]	<i>„Die kardiale Morbidität wird durch den eingeschlossenen Endpunkt kardiale Morbidität [MedDRA SOC] in geeigneter Weise abgebildet, der Myokardinfarkte ebenfalls</i>				

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>umfasst.“</i>		infarkt wegen der verblindeten Adjudizierung außerdem von höherer Qualität sind, stimmt GSK nicht zu, dass diese Endpunkte nicht weiter betrachtet werden sollten.		<p>Für den Endpunkt kardiale Morbidität, operationalisiert als Anzahl der Patienten mit einem nicht tödlichen, schwerwiegenden Ereignis der MedDRA-SOC Herzerkrankungen, zeigte sich gleichfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Ergänzende Endpunkte</i></p> <p>Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt <i>HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 104</i> 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 HARMONY 3 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit sowie die Überlegenheit von Albiglutid/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest<sup>33</sup>. Im zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte bis ca. Woche 24 zeigt sich ein nahezu identischer Rückgang vom Ausgangswert in beiden relevanten Studienarmen (Albiglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin). Ab Woche 24 zeigt sich eine stärkere Senkung des HbA1c-Wertes durch Albiglutid. Der Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nach 104wöchiger Behandlung signifikant (primärer Endpunkt HbA1c)<sup>8</sup>.</p>
<p>HbA1c</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung vom Ausgangswert</li> <li>• Behandlungsziel &lt;6,5%, &lt;7,0% oder &lt;7,5%</li> </ul>	<p>Nein</p> <p>„Der pU beansprucht jedoch ausdrücklich keine Validierung des HbA1c-Wertes als Surrogatendpunkt.“</p>	2.8.3.2.4.3 (Seite 60)	<p>Da der HbA1c der primäre Endpunkt von HARMONY 3 war und da er für die Beurteilung der Hypoglykämien ein wichtiger Parameter darstellt, wird er als Endpunkt umfassend dargestellt. GSK beansprucht keine Validierung von HbA1c als Surrogatendpunkt. Da die HbA1c Veränderungen zur Woche 104 der primäre Endpunkt der Studie war, werden keine weiteren Daten (für spätere Zeitpunkte) nachgeliefert.</p>	Nein	
Therapieabbrüche	<p>Nein</p> <p>„Abweichend vom pU wird daher ausschließlich der</p>	2.8.3.2.4.3 (Seite 60)	<p>Die Begründung des IQWiG ist nachvollziehbar.</p>	Nein	

<sup>33</sup> EPAR Eperzan, Seite 45ff sowie Seite 58, Stand Januar 2014

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Endpunkt Abbruch wegen UE herangezogen, der spezifischer patientenrelevante Ereignisse erfasst.“</i>				<p>Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = 2,37, 95 %-KI [-3,03; -1,71], p &lt;0,0001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.</p> <p>Langzeitdaten zum Gesamtüberleben (oder zur kardiovaskulären Sicherheit) liegen für Albiglutid (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.</p> <p>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.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie HARMONY3 nicht erhoben. Es liegen somit keine verwertbaren Daten vor.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigten</p>
Gewichtsveränderung vom Ausgangswert	Ergänzend dargestellt	2.8.3.2.4.3 (Seite 60)	Beim Endpunkt „Gewichtsveränderung zum Ausgangswert“ wurde allerdings nicht der längste verfügbare Zeitraum (Woche 164) sondern der letzte Wert am Ende der Behandlungsphase (Woche 156) berücksichtigt, da nach Absetzen der Glimepirid Medikation Patienten innerhalb von 8 Wochen ihr Ausgangsgewicht fast wieder erreicht hatten (3-Jahres CTR, Abbildung 11).	Analyse bis Woche 156	
Hyperglykämie-Notfälle	Nein <i>„Damit ist der Einsatz nicht auf hyperglykämische Notfallsituationen begrenzt und die Operationalisierung ist nicht dafür geeignet, Patienten mit</i>	2.8.3.2.4.3 (Seite 60/1)	Die Begründung des IQWiG ist nachvollziehbar.	Nein	

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>hyperglykämischen Notfällen zu identifizieren.“</i>				<p>sich in der Studie HARMONY 3 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für den Zeitraum bis Woche 164.</p> <p><b>Schwere Hypoglykämien</b></p> <p>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)<sup>34</sup>, 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. Aus dem Studienbericht ist jedoch ersichtlich, dass die einzige in der Studie aufgetretene schwere Hypoglykämie ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war und somit per Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses davon auszugehen ist, dass es sich bei der notwendigen Fremdhilfe um medizinische Hilfe handelte. Aus diesem Grunde ist davon auszuge-</p>
Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC]	Kein Kommentar im IQWiG Bericht	–		Analysen bis Woche 164	
Hypoglykämien schwer	Ja	2.8.3.2.4.3 (Seite 61)		Analyse bis Woche 164	
<p>Hypoglykämien nicht schwer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• symptomatisch</li> <li>• bestätigt ≤70 mg/dl</li> <li>• bestätigt ≤54 mg/dl</li> <li>• symptomatisch, bestätigt ≤70 mg/dl</li> <li>• symptomatisch, bestätigt ≤54 mg/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nein</li> <li>• Nein</li> <li>• Nein</li> <li>• Ja</li> <li>• Ja</li> </ul> <p>„Abweichend vom Vorgehen des pU werden daher nur Operationalisierungen der Hypoglykämien in die vorliegende Bewertung eingeschlossen, die beide Kriterien berücksichtigen: Symptomatik und Bestätigung durch Messung</p>	2.8.3.2.4.3 (Seite 61-3)	<p>GSK vertritt die Auffassung, dass die fünf Endpunkte der nicht-schweren Hypoglykämien in ihrer Gesamtheit <u>dargestellt und interpretiert werden müssen</u>. Bereits im Dossier Modul 4B hat GSK darauf hingewiesen, dass die Kategorien teilweise überlappend sind /Tabelle 4-250, Fußnote). Die gemeinsame Betrachtung der Endpunkte unterstreicht die Robustheit der Ergebnisse. Insbesondere stimmt GSK NICHT zu, dass die beiden Endpunkte „bestätigt“ wegen fehlender</p>	<p>Analyse bis Woche 164,</p> <p>Zeitverlauf der Hypoglykämien</p>	

<sup>34</sup> 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.

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<p>des Blutzuckerwertes.“</p>		<p>Symptome aus der Betrachtung gestrichen werden können. Gerade symptomlose Hypoglykämien stellen ein besonderes Gefährdungspotential für Patienten dar und haben daher hohe Patientenrelevanz. Die Nationale Versorgungsleitlinie spricht von: „Die asymptomatische Hypoglykämie stellt ein vielfach unterschätztes Problem in der Versorgung von Menschen mit Diabetes dar. (...) <b>Jede Hypoglykämie ist potenziell gefährlich für den Menschen mit Diabetes und sein Umfeld</b> (z. B. beim Autofahren, Bedienen von Maschinen).“ (Seite 170).</p> <p>Wir stimmen allerdings mit dem IQWiG überein, dass unabhängig von der Anzahl der operationalisierten Endpunkte für die Kategorie „nicht-schwere Hypoglykämien“ in seiner Gesamtheit ein Zusatznutzen zu beurteilen ist.</p>		<p>hen, dass eine adäquate Operationalisierung vorliegt, die für die Bewertung herangezogen wird.</p> <p>In der Studie HARMONY 3 trat für den Zeitraum bis Woche 164 insgesamt eine schwere Hypoglykämie (unter Glimperid + Metformin) auf, im Albiglutid-Arm trat keine schwere Hypoglykämie auf. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Ein größerer oder geringerer Schaden für Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimperid + Metformin ist damit nicht belegt.</p> <p><i>Nicht schwere Hypoglykämien</i></p> <p>Hinsichtlich der nicht schweren Hypoglykämien wurden die Ergebnisse der Endpunkte zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik wie auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (<math>\leq 54</math> mg/dl bzw. <math>\leq 70</math> mg/dl) beinhaltet. Obwohl ein Blutzuckergrenzwert von <math>\leq 54</math> mg eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz besitzt, werden auch die Ergebnisse mit einem normnahen Blutzuckergrenzwert von <math>\leq 70</math> mg/dl betrachtet. Dies begründet sich darin, dass Analysen zum Blutzuckergrenzwert von <math>\leq 70</math> mg/dl in der Studie a priori geplant waren, diejenigen zum Blutzuckergrenzwert <math>\leq 54</math> mg/dl nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden. Zudem liegen für die Operationalisierung zum Blutzuckergrenzwert <math>\leq 54</math> mg/dl ausschließlich für den kürzeren Zeitraum (alle Patienten haben mindestens Woche 104 erreicht) Auswertungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt symptomatische, durch ein Blutzuckerwertes.“</p>

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unerwünschte Ereignisse	Ergänzend dargestellt  „Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.“	2.8.3.2.4.3 (Seite 61)	GSK hält dieses Vorgehen für akzeptabel, stimmt allerdings nicht der Begründung durch das IQWiG zu. Generell ist davon auszugehen, dass unerwünschte Ereignisse (UEs) patientenrelevant sind. Es ist allerdings anzunehmen, dass nicht alle UEs, die im Verlauf von 164 Wochen in Harmony 3 dokumentiert wurden ( $\geq 85\%$ der Patienten hatten mindestens ein UE), Diabetes-spezifisch und/oder Prüfmedikamenten-assoziiert waren. Eine deskriptive Darstellung ist daher für GSK nachvollziehbar und akzeptabel.	Analyse bis Woche 164, beschreibend	<p>ckermessung Wert von <math>\leq 54</math> mg/dl bestätigte Hypoglykämien<sup>35</sup> zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Albiglutid in Kombination mit Metformin (3 (1,0 %) vs. 24 (7,8 %); RR = 0,13, 95 %-KI [0,04; 0,42], <math>p &lt; 0,001^{13}</math>).</p> <p>Unter Albiglutid in Kombination mit Metformin traten über den Zeitraum bis 164 Wochen weniger symptomatische, durch ein Blutzuckermessung mit einem Wert von <math>\leq 70</math> mg/dl bestätigte Hypoglykämien<sup>36</sup> auf als unter Glimperid in Kombination mit Metformin (12 (4,0 %) vs. 66 (21,5 %); RR = 0,18, 95 %-KI [0,10; 0,33]<sup>37</sup>, <math>p &lt; 0,001^{38}</math>)).</p> <p>Im zeitlichen Verlauf der nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien (vom pharmazeutischen Unternehmen dargestellt bis Woche 104) zeigt sich eine deutliche Häufung der Hypoglykämien im Glimperidarm zu Studienbeginn. Auch über den gesamten Studienverlauf trat auf niedrigerem Niveau eine höhere Anzahl von Hypoglykämien im Glimperidarm als im Albiglutidarm auf.</p> <p>Die Verläufe des HbA1c-Werts erscheinen in den beiden Behandlungsgruppen nahezu identisch mit einer maximalen Senkung um ca. 0,8 Prozentpunkte zum Zeitpunkt 16 Wochen. Ab Woche 24 zeigt sich sogar eine stärkere Senkung des HbA1c-Wertes durch Albiglutid als durch Gli-</p>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Ja	2.8.3.2.4.3 (Seite 61)		Analyse bis Woche 164	
Therapieabbrüche	Ja	2.8.3.2.4.3		Analyse bis Wo-	

<sup>35</sup> Post-hoc durchgeführte Analyse

<sup>36</sup> A priori geplante Analyse

<sup>37</sup> Eigene Berechnung des IQWiG von Effektschätzer und Konfidenzintervall, Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014.

<sup>38</sup> Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aufgrund unerwünschter Ereignisse		(Seite 61)		che 164	<p>mepirid. Die Ergebnisse zu Hypoglykämien sind daher nicht allein auf die Art der Glimepirid-Anwendung zurückzuführen und daher, mit bestehenden Unsicherheiten, interpretierbar.</p> <p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt nicht schwere Hypoglykämien ein geringerer Schaden von Albiglutid (in Kombination mit Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin).</p> <p><i>Reaktionen an der Einstichstelle</i></p> <p>Der Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle war als Anzahl der Patienten, die Reaktionen an der Injektionsstelle bis mindestens Woche 104 aufwiesen, operationalisiert. Reaktionen an der Injektionsstelle wurden mithilfe von mehreren MedDRA Terms klassifiziert und beinhalteten entweder Ereignisse mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder andere lokale Ereignisse, die von den Prüfärzten als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz.</p> <p>Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die bis Woche 164 mindestens eine Reaktion an der Einstichstelle erlitten hatten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Albiglutid plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin (55 (18,2 %) vs. 26 (8,5 %); RR = 2,15, 95 %-KI [1,39; 3,33]<sup>12</sup>, p &lt; 0,001<sup>13</sup>). Gemäß Fachinformation traten Reaktionen an der Injektionsstelle</p>
Reaktionen an Injektionsstelle	Ja	2.8.3.2.4.3 (Seite 63)		Analyse bis Woche 164	
Pankreatitis	Nein	2.8.3.2.4.3 (Seite 63)	Regulatorische Behörden haben für alle Inkretinbasierten Diabetes-Therapien Pankreatitiden als UE von besonderem Interesse identifiziert. Der Albiglutid RMP der EMA spricht von einem „identifizierten Risiko“.	Analyse bis Woche 164	
<p>* Im Nutzendossier Modul 4B wurden Daten bis mindestens Woche 104 eingereicht (entsprechend der regulatorischen Einreichung).</p>					

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(typischerweise mit Hautausschlag, Erythem oder Juckreiz an der Injektionsstelle) bei 15 % der mit Albiglutid gegenüber 7 % der mit allen Vergleichsmedikationen behandelten Patienten auf und führten bei 2 % aller mit Albiglutid behandelten Patienten zu einem Behandlungsabbruch. Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht ausgeprägt und erforderten keine Behandlung.</p> <p>In der mündlichen Anhörung gibt der pharmazeutische Unternehmer zudem an, dass von den betroffenen Patienten über 40 % eine einmalige Reaktion an der Injektionsstelle, weitere 20 % zwei Ereignisse und etwa 40 % drei oder mehr Ereignisse hatten. Die mediane Dauer der Reaktionen wurde mit sieben Tagen angegeben.</p> <p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle ein größerer Schaden von Albiglutid im Vergleich zu Glimепirid.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich ein geringer Zusatznutzen von Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff). Dieser ist begründet in der Vermeidung von nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien. Dem gegenüber steht zwar ein größerer Schaden hinsichtlich der Reaktionen an der Einstichstelle, welcher jedoch nach Abwägung der jeweiligen klinischen Relevanz (symptomatische Hypoglykämien vs. Reaktionen an der Einstichstelle) eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht rechtfertigt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit:</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen verbleiben ein positiver und ein negativer Effekt für Albiglutid jeweils in der gleichen Endpunktkategorie (nicht schwere/schwerwiegende Nebenwirkungen). Unter Abwägung des Ausmaßes des Vorteils eines geringeren Schadens hinsichtlich bestätigter, symptomatischer Hypoglykämien mit dem Nachteil eines größeren Schadens hinsichtlich des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle, ergibt sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen von Albiglutid gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin), da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin) erreicht wird.</p>
<p><b>Zusammenstellung der Endpunkte</b></p> <p>Basierend auf den GSK Kommentaren zu den <i>Endpunkten</i> und dem <i>Auswertungszeitpunkt</i> in vorherigen Abschnitten, wurde eine revidierte Zusammenfassung des Zusatznutzens (auf Basis der Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum) in Fragestellung B, Kombination von Albiglutid + Metformin erstellt (siehe <u>Anhang A</u>). Eine erläuternde Beschreibung der Resultate findet sich auch im GSK Kommentar <i>Auswertungszeitpunkt</i>.</p> <p>GSK möchte hier Unterschiede zwischen den Ergebnissen der neuen GSK Analysen</p>	<p>Siehe Ausführungen, Seite 98 ff.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zur Woche 164 und den Ergebnissen des IQWiG, Tabelle 14 und Tabelle 15, kommentieren:</p> <p><b>Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kardiale Morbidität</b> [MedDRA SOC]: IQWiG und GSK legen den Analysen eine unterschiedliche Anzahl von Patienten mit einem Ereignis im Albiglutid-Arm zugrunde (IQWiG: 12; GSK: 11). Das liegt daran, dass GSK zur Vermeidung der doppelten Zählung von Todesfällen (zusätzlich zum Endpunkt Mortalität) einen verstorbenen Patienten nicht berücksichtigt hat; die Operationalisierung dieses Endpunktes schloss Todesfälle aus (siehe Modul 4B, Tabelle 4-20: „Es wurden nicht tödliche, schwerwiegende Ereignisse ausgewertet.“).</li> <li>• <b>Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt <math>\leq 70</math> mg/dl</b>: IQWiG berücksichtigt alle Ereignisse, auch die nach Notfallmedikation. GSK berücksichtigt nur Ereignisse vor der Gabe von Notfallmedikation (siehe GSK Kommentar weiter unten: <b>Hypoglykämien vor Notfallmedikation</b>). Allerdings ist der Effektschätzer in beiden Analysen gleich (RR: 0,18).</li> <li>• <b>Unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse</b>: GSK berücksichtigt alle unerwünschten Ereignisse, einschließlich der Prä-Therapie Phase, während IQWiG (nur) während der Therapie auftretenden Ereignisse berücksichtigt. Das Vorgehen von GSK führt im Vergleich zum IQWiG zu einem Effektschätzer der höher ist (also konservativer für Albiglutid; RR für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse IQWiG: 1,24; GSK: 1,27). Diese Operationalisierung wurde von GSK gewählt, um konsistent zu den bisherigen Analysen („mind. Woche 104“) zu sein.</li> <li>• <b>Gewicht</b>: Die vom IQWiG in Tabelle 15 angegebenen Werte stimmen mit den Werten der Tabelle 30 aus dem 3-Jahres-Bericht überein. Diese Werte beziehen sich allerdings auf die Veränderung von Woche 104 zum Ausgangswert. GSK legt im Rahmen dieser Stellungnahme nun die entsprechenden Analysen</li> </ul>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Veränderung von Woche 156 zum Ausgangswert vor. Der Vergleich dieser beiden Analysen zeigt, dass sich der Effektschätzer nicht verändert hat; lediglich bei den Konfidenzintervallsgrenzen gab es marginale Unterschiede.	
<p><b>Reaktionen an der Einstichstelle</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung auf S. 35/36 fest:</p> <p><i>„Da die Patienten im Vergleichsarm Placeboinjektionen erhalten haben, stellen die vorliegenden Ergebnisse den substanzspezifischen Unterschied – Injektion mit Albiglutid versus Injektion mit Placebo – dar. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Glimperid oral angewendet wird. Damit ist aufgrund der Darreichungsform davon auszugehen, dass unter der Anwendung von Glimperid gar keine Ereignisse für diesen Endpunkt auftreten können. Somit ist der beobachtete Effekt (substanzspezifischer Unterschied) hinsichtlich Reaktionen an der Injektionsstelle bezogen auf die vorliegende Fragestellung (Bewertung der substanzspezifischen Effekte plus des Schadens durch die Injektion selbst) unterschätzt. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist dies jedoch ohne Konsequenz, da die Größe des Effekts bereits zum für die Endpunktkategorie der nicht schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen höchsten Ausmaß (beträchtlich) führt.</i></p> <p><i>Dies stimmt weitgehend mit der Einschätzung des pU überein, der ebenfalls einen größeren Schaden für Albiglutid + Metformin ableitet, diesen jedoch als nicht quantifizierbar einstuft.“</i></p> <p><u>GSK Stellungnahme:</u></p> <p>IQWiG merkt bereits an, dass sich seine Einschätzung bezüglich dieses Endpunktes weitgehend mit der von GSK deckt, wobei GSK den Schaden als nicht quantifizierbar eingestuft hat, da das Studiendesign (Placebo-Injektionen) keine Ableitung des Effektschätzers im Vergleich zu einer alleinigen oralen Therapie erlaubte. Wir stimmen aber</p>	Siehe Ausführungen, Seite 98 ff.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu, dass der jetzige Effektschätzer einen Zusatzschaden nahe legt.</p> <p>Daraus ergibt sich, dass medizinisch der beobachtete Zusatznutzen bezüglich der nicht-schweren Hypoglykämien gegenüber diesem Schaden abgewogen werden muss (siehe folgender Kommentar).</p>	
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung des Zusatznutzens für Fragestellung B, Kombination von Albiglutid + Metformin</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung auf S. 39/40 fest:</p> <p><i>In der Gesamtschau verbleiben ein positiver Effekt und ein negativer Effekt, jeweils in der gleichen Endpunktkategorie (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen). Ein positiver Effekt zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für bestätigte, symptomatische Hypoglykämien mit einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich). Ein negativer Effekt liegt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkung für Reaktionen an der Injektionsstelle mit einem Hinweis auf einen größeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich) vor. Für Nebenwirkungen liegen somit widerstrebende Aussagen vor. Obwohl hier jeweils Effekte gleichen Ausmaßes gegenüberstehen, kann der Nachteil bei den Reaktionen an der Injektionsstelle in der Abwägung den Vorteil bei den bestätigten, symptomatischen Hypoglykämien nicht vollständig aufheben. Dennoch führt er zu einer Abschwächung des Ausmaßes, sodass sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin ergibt.</i></p> <p><i>Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen liegen keine ausreichenden Daten vor. Dies führt zu einer zusätzlichen Unsicherheit.</i></p> <p><i>Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin.</i></p> <p><i>Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznut-</i></p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen verbleiben ein positiver und ein negativer Effekt für Albiglutid jeweils in der gleichen Endpunktkategorie (nicht schwere/schwerwiegende Nebenwirkungen). Unter Abwägung des Ausmaßes des Vorteils eines geringeren Schadens hinsichtlich bestätigter, symptomatischer Hypoglykämien mit dem Nachteil eines größeren Schadens hinsichtlich des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle, ergibt sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen von Albiglutid gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin), da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin) erreicht wird.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zen von <i>Albiglutid + Metformin</i> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.“</p> <p><u>GSK Stellungnahme:</u></p> <p>GSK stimmt mit der Einschätzung des IQWiG überein, dass „in der Gesamtschau ein positiver Effekt und ein negativer Effekt verbleiben, jeweils in der gleichen Endpunktkategorie (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen).“. Wie bereits ausführlich dargestellt stimmt GSK nicht darin überein, dass für die Endpunkte nicht-schwere Hypoglykämien sich lediglich ein Anhaltspunkt ergibt. Vielmehr ist GSK der Meinung, dass es sich um einen <b>Hinweis</b> handelt (siehe Kommentare zu: <i>Verzerrungspotenzial der Hypoglykämie-Endpunkte und Anwendung/Titration von Glimepirid und Einfluss auf Hypoglykämien</i>).</p> <p>Darüber hinaus stimmt GSK auch nicht mit der Einschätzung des IQWiG überein, dass sich durch den Nachteil der Reaktionen an der Injektionsstelle eine Abschwächung des Ausmaßes des Zusatznutzens von „beträchtlich“ auf „gering“ ergibt. Wie GSK bereits im Dossier, Modul 4B ausgeführt hat, handelt es sich bei den Schadensereignissen vorwiegend um milde Ereignisse ohne Therapiebedürftigkeit. In der Fachinformation heißt es hierzu: „Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht ausgeprägt und erforderten keine Behandlung.“<sup>(1)</sup>Fachinformation Eperzan 2014). Nur ein kleiner Anteil an Patienten brach wegen dieses Ereignisses die Therapie ab.</p> <p>Im Gegensatz dazu sind Hypoglykämien Ereignisse, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und einer erhöhten Mortalität und auch mit einem akuten Gefährdungspotential für Patienten verbunden sind. Laut der Nationalen Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes muss die Vermeidung einer Hypoglykämie oberstes Therapieziel einer antidiabetischen Therapie sein.</p> <p>GSK möchte anmerken, dass der klinische Stellenwert der Reaktionen an der Injekti-</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																						
<p>onsstelle erstmals durch den G-BA und klinische Experten beurteilt werden muss, da dieser Endpunkt in bisherigen AMNOG Verfahren für injizierte Diabetes Medikamente nicht dargestellt oder diskutiert wurde.</p> <p>GSK vertritt deshalb weiterhin die Auffassung, dass in der Gesamtschau der Zusatznutzen als <b>beträchtlich</b> einzustufen ist.</p> <p>Es besteht also in Fragestellung B, Kombination Albiglutid + Metformin ein <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>.</p>																																							
<p><b>Subgruppenanalysen zum Zeitpunkt nach 164 Wochen</b></p> <p>GSK fasst in der folgenden Tabelle die Subgruppen-Analysen für Woche 164 zusammen (s. <u>Anhang D</u>, (<sup>2</sup>GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co.KG (GSK) 2015) und diskutiert Änderungen zu den bisherigen eingereichten Subgruppen Analysen</p> <p>Tabelle 3: Übersicht Subgruppenanalysen (Woche 164)</p> <table border="1" data-bbox="165 943 1258 1391"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 943 542 991">Endpunkt</th> <th colspan="4" data-bbox="542 943 1258 991">Merkmal: P-Wert Interaktionstest (falls &lt;0,10)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="165 991 542 1070"></td> <th data-bbox="542 991 654 1070">Alter</th> <th data-bbox="654 991 844 1070">Geschlecht</th> <th data-bbox="844 991 1050 1070">HbA1c-Kategorie</th> <th data-bbox="1050 991 1258 1070">Ethnie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 1070 1258 1118">Hypoglykämien nicht schwer<sup>1</sup></td> <td colspan="4" data-bbox="165 1118 1258 1118"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1118 542 1190">Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch</td> <td data-bbox="542 1118 654 1190">NS</td> <td data-bbox="654 1118 844 1190">NS</td> <td data-bbox="844 1118 1050 1190">NS</td> <td data-bbox="1050 1118 1258 1190">NS</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1190 542 1257">Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤70 mg/dl</td> <td data-bbox="542 1190 654 1257">NS</td> <td data-bbox="654 1190 844 1257">NS</td> <td data-bbox="844 1190 1050 1257">NS</td> <td data-bbox="1050 1190 1258 1257">NS</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1257 542 1329">Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤54 mg/dl</td> <td data-bbox="542 1257 654 1329">NS</td> <td data-bbox="654 1257 844 1329">NS</td> <td data-bbox="844 1257 1050 1329">NS</td> <td data-bbox="1050 1257 1258 1329">NS</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1329 542 1391">Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt</td> <td data-bbox="542 1329 654 1391">NS</td> <td data-bbox="654 1329 844 1391">NS</td> <td data-bbox="844 1329 1050 1391">NS</td> <td data-bbox="1050 1329 1258 1391">NS</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Merkmal: P-Wert Interaktionstest (falls <0,10)					Alter	Geschlecht	HbA1c-Kategorie	Ethnie	Hypoglykämien nicht schwer <sup>1</sup>					Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch	NS	NS	NS	NS	Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤70 mg/dl	NS	NS	NS	NS	Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤54 mg/dl	NS	NS	NS	NS	Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt	NS	NS	NS	NS				
Endpunkt	Merkmal: P-Wert Interaktionstest (falls <0,10)																																						
	Alter	Geschlecht	HbA1c-Kategorie	Ethnie																																			
Hypoglykämien nicht schwer <sup>1</sup>																																							
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch	NS	NS	NS	NS																																			
Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤70 mg/dl	NS	NS	NS	NS																																			
Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤54 mg/dl	NS	NS	NS	NS																																			
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt	NS	NS	NS	NS																																			

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
≤70 mg/dl					
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤54 mg/dl	NS	NS	NS	NS	
Unerwünschte Ereignisse	NS	NS	NS	NS	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	NS	NS/ 0,0309	NS	NS	
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	NS	NS	NS/ 0,0996	NS	
Reaktionen an Injektionsstelle	NS	0,0008/ 0,0022	NS	NS	
<p>Trennpunkte: Alter (&lt;65 Jahre vs. ≥65 Jahre), Geschlecht (weiblich vs. männlich), HbA1c-Kategorie (&lt;8,0% vs. ≥8,0%), Ethnie (nicht-weiß vs. weiß)</p> <p><sup>1</sup> Es werden verschiedene Definitionen untersucht, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Die Kategorien sind NICHT einander ausschließend.</p> <p>NS: nicht signifikant (p≥0,10)</p> <p><b>Eine Eintragung pro Zelle: NS in beiden Analysen („mind. Woche 104“ und Woche 164)</b></p> <p><b>Zwei Eintragungen pro Zelle: 1. Eintrag: mind. Woche 104; 2. Eintrag: Woche 164</b></p> <p><b>Quelle: (<sup>2</sup>GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co.KG (GSK) 2015)</b></p>					
<p>Gegenüber der bereits im Modul 4B, Abschnitt 4.3.1.3.3, <i>Subgruppenanalysen</i> ausführlich diskutierten Interaktion Geschlecht*Reaktionen an der Injektionsstelle, die zeigte, dass der Anteil der Frauen mit Reaktionen an der Injektionsstelle im Albiglutid-Arm signifikant höher war, während bei Männern vergleichbare Patientenanteile dieses unerwünschte Ereignis in beiden Studienarmen hatten, zeigen sich nun in dieser Analyse zwei weitere Interaktionstests, die zu p-Werten &lt;0,10 führten. Von den oben dar-</p>					

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gestellten 36 durchgeführten Interaktionstests resultierten somit 3 (8,3%) in p-Werten kleiner als 0,1, so dass hier keine über-zufällige Häufung beobachtet wurde. Da es sich bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und den Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse um Endpunkte handelt, die keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapie-Armen aufweisen, und da die zugehörigen Interaktionstests zur Woche 104 nicht statistisch signifikant waren und es sich medizinisch um heterogene Endpunkte handelt, ist GSK zusammenfassend der Auffassung, dass nur die Interaktion Geschlecht*Reaktionen an der Injektionsstelle medizinisch relevant ist. Insbesondere da sie wie bereits im Modul 4B dargestellt konsistent im gesamten Albiglutid Studienprogramm zu beobachten war.</p>	
<p><b>Subgruppenanalysen–Methodik</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung auf S. 52/53 fest:</p> <p><i>„Subgruppen / Effektmodifikatoren</i></p> <p><i>Das Dossier enthält in Modul 4 B in Abschnitt 4.2.5.5 sowie in Abschnitt 4.3.1.3.2 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird eingeschränkt gefolgt. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.</i></p> <p><i>Der pU gibt an, dass er einen zum Test auf Interaktion gehörenden p-Wert von &lt; 0,10 als Hinweis auf unterschiedliche Subgruppeneffekte interpretiert. Hiervon abweichend wird in der Nutzenbewertung dem Methodenpapier des IQWiG [6] folgend bereits ein zum Niveau von 0,20 signifikantes Ergebnis als Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Gruppen gewertet; ist das Ergebnis zum Niveau von 0,05 signifikant, wird dies als Beleg unterschiedlicher Effekte gesehen.</i></p>	<p>Siehe Ausführungen, Seite 98 ff.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Der pU beschreibt, für die in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte Gesamtmortalität, kardiale Morbidität und Schlaganfälle (nicht tödlich bzw. alle) wegen der geringen Anzahl an Patienten mit Ereignis keine Subgruppenanalysen durchgeführt zu haben. Grundsätzlich gibt es keine Mindestzahl an Patienten mit Ereignis zur Analyse von Subgruppen. Erst durch Betrachtung der Subgruppenergebnisse kann für jeden Einzelfall beurteilt werden, ob verlässliche Aussagen getroffen werden können. Daher sollten Subgruppenergebnisse grundsätzlich unabhängig von der Fallzahl und von der Patientenanzahl mit Ereignis berichtet werden.“</i></p> <p><u>GSK-Stellungnahme:</u></p> <p>Bei der Interpretation von Interaktionstests, die im Rahmen von Subgruppenanalysen durchgeführt werden, sind gemäß des (7Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013)(Kapitel 7.1.6) im Wesentlichen drei Aspekte zu berücksichtigen: kein Beweischarakter, multiples Testen, geringe Power. Unter Abwägung dieser Aspekte erschien das von GSK gewählte Vorgehen, beim Auftreten von p-Werten von &lt;0,10 die Ergebnisse auf klinische Plausibilität zu überprüfen und gegebenenfalls auch Daten aus zusätzlichen Quellen heranzuziehen, als methodisch angemessen.</p> <p>Für die Endpunkte mit geringen Fallzahl (n&lt;12) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Vor dem Hintergrund der oben beschriebenen und im Dossier weiter ausgeführten Limitationen von Subgruppenanalysen, insbesondere unter Berücksichtigung der bekanntermaßen geringen Power von Interaktionstests, erschien dieses Vorgehen als methodisch angemessen. GSK stimmt insbesondere nicht mit dem IQWiG überein, dass Ergebnis-abhängig, also post-hoc, entschieden werden soll, ob eine Subgruppen-Analyse sinnvoll ist. Bei solch einem Vorgehen bleibt völlig unklar wie sowohl mit signifikanten als auch nicht signifikanten Ergebnissen umzugehen wäre.</p>	
<b>Hypoglykämien vor Notfallmedikation</b>	Siehe Ausführungen, Seite 98 ff.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung auf S. 62 fest:</p> <p><i>„Des Weiteren wurden in der Auswertung in Modul 4 B des Dossiers nur hypoglykämische Ereignisse vor Notfallmedikation erfasst (siehe Abschnitt 2.8.3.2.4.2). Es sind jedoch alle Ereignisse vor, unter und nach Notfallmedikation von Interesse. Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker <math>\leq 70</math> mg/dl) liegen in den zugehörigen Studienberichten zusätzliche Auswertungen vor, in denen die Ereignisse unter und nach Notfallmedikation einfließen und die nur kleine Abweichungen zur Auswertung bei Ausschluss dieser Ereignisse zeigten. Dasselbe Verhalten wird für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker <math>\leq 54</math> mg/dl) angenommen. Aus diesen Gründen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung beide genannten Operationalisierungen eingeschlossen und zusammenfassend interpretiert.“</i></p> <p><b><u>GSK Stellungnahme:</u></b></p> <p>GSK vertritt die Auffassung, dass die Hypoglykämien vor der Anwendung von Notfallmedikationen zu analysieren sind und dass dies ein konservatives Vorgehen für die Beurteilung darstellt. Dies ergibt sich aus zwei Aspekten, nämlich zum einen, dass ein unterschiedlicher Anteil von Patienten Notfallmedikation erhielten (3-Jahres CTR, Tabelle Y3-14-.1-1.1.1; Albiglutid: 27,6% der Patienten, gegenüber 32,8% im Glimperid-Arm). Und der zweite Aspekt ist, dass die vorwiegende Notfallmedikation Insulin Glargin war, das selbst zu Hypoglykämien führen kann (3-Jahres CTR, Tabelle Y3-14.1-3.7.). Eine Analyse der Daten vor Anwendung von Notfallmedikamenten muss daher als konservativ für Albiglutid angesehen werden.</p>	
<p><b>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (<u>Modul 3A-3D</u>)</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung auf S. 72 fest:</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>„Der pU orientiert sich an den G-BA-Beschlüssen und gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Metformin und Sulfonylharnstoff an. Die fachinformationsgetriebenen notwendigen GKV-Leistungen sind dennoch anzugeben.[...] „Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation Kosten für Blutzuckermessgerät und Stechhilfe sowie bei Humaninsulin Kosten für Insulinpens bzw. Kolbenspritzen veranschlagt werden. Die Kosten sind auf Grundlage des Dossiers nicht zu beziffern und werden daher nicht quantifiziert.“</i></p> <p><b><u>GSK Stellungnahme:</u></b></p> <p>Bei der Ermittlung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Module 3A–D wurde konsistent zu den bis dato bei Dossiereinreichung vorliegenden G-BA Beschlüssen vorgegangen. Zur Erläuterung siehe z.B. die Tragenden Gründe des G-BA Beschlusses zu Lixisenatid: <i>„Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, [...]. 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 und Lanzetten 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 zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht berücksichtigt wurden.“</i> (<sup>8</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013)</p> <p>Weiterhin führt das IQWiG auf S. 72 aus:</p> <p><i>„Für Humaninsulin und Insulin glargin berücksichtigt der pU die Kosten für Lanzetten, Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln. Die Berücksichtigung der Kosten für Lanzetten, Blutzucker-</i></p>	<p>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 regelmäßig 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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>teststreifen und Einmalnadeln sind nachvollziehbar, weisen jedoch einige Mängel auf. Erstens wird nicht die wirtschaftlichste Packung für Blutzuckerteststreifen ausgewählt. Zweitens sollte Insulin glargin laut Fachinformation [16] 1-mal täglich verabreicht werden, was der pU nicht berücksichtigt hat. Drittens lassen sich die Kosten per annum für Lanzetten, Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln nicht reproduzieren. In den Nachberechnungen ergab sich zum Teil die Hälfte der vom pU angegebenen Kosten. Die Ursache dieser Diskrepanz ist unklar.“</i></p> <p><u>Stellungnahme GSK</u></p> <p>GSK stimmt dem IQWiG zu, dass Insulin glargin – wie im Modul 3D an verschiedenen Stellen erläutert – gemäß Fachinformation 1-mal täglich verabreicht wird (<sup>9</sup>Fachinformation Lantus SoloStar 2013). GSK stimmt dem IQWiG ebenso zu, dass auf dieser Grundlage der tägliche Verbrauch von Einmalnadel als 1-mal täglich angesetzt werden muss, weshalb die täglichen Kosten für Einmalnadeln in Modul 3D mit dem Faktor 1 (statt wie bisher mit dem Faktor 1,5 für eine 1-2 mal tägliche Gabe) berücksichtigt werden müssen. Bei erneuter Prüfung der gemäß Lauer Taxe zum 15.06.2014 gelisteten Blutzuckerteststreifen, wurde eine wirtschaftlichere als die im Dossier angegebene Packung identifiziert (<sup>10</sup>Lauer-Fischer GmbH 2015). Diskrepanzen in den Jahrestherapiekosten für Lanzetten, Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln wurden korrigiert. Bei der Berechnung des täglichen Insulinbedarfs wurde eine Spanne von 0,3 bis 1,0 I.E./kg/Tag angesetzt, dies entspricht z.B. den Angaben der Fachinformation von Humaninsulin (<sup>11</sup>Fachinformation Actrapid 2014; <sup>12</sup>Fachinformation Protophane 2014). Die entsprechenden Änderungen der Tabelle 3-15 für Modul 3C und 3D, der Tabellen 3-16 für Modul 3C und 3D, sowie der Tabellen 3-17 für Modul 3C und 3D werden nachfolgend dargestellt:</p> <p>Tabelle 4: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit (Tabelle 3-15</p>	<p>Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>Modul 3C und Modul 3D)</p> <table border="1" data-bbox="165 411 1061 1251"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 411 651 491">Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</th> <th data-bbox="651 411 1061 491">Kosten pro Leistung in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 491 651 735">                     Blutzuckerteststreifen                       2x25St.                      GLUCOTIME Blutzucker-Teststreifen                      PZN: PZN 01617323                      AVP: 12,00 €                 </td> <td data-bbox="651 491 1061 735">0,24 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 735 651 979">                     Lanzetten                       200St.                      BLUTLANZETTEN Metall einfach                      PZN: 1313735                      AVP: 3,80 €                 </td> <td data-bbox="651 735 1061 979">0,02 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 979 651 1251">                     Einmalnadeln (Pen-Kanülen)                       100St.                      MAXFINE Penkanülen 29 G 0,33x10 mm                      PZN: 8844298                      AVP: 22,80€                 </td> <td data-bbox="651 979 1061 1251">0,23 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 5: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und</p>	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro	Blutzuckerteststreifen  2x25St. GLUCOTIME Blutzucker-Teststreifen PZN: PZN 01617323 AVP: 12,00 €	0,24 €	Lanzetten  200St. BLUTLANZETTEN Metall einfach PZN: 1313735 AVP: 3,80 €	0,02 €	Einmalnadeln (Pen-Kanülen)  100St. MAXFINE Penkanülen 29 G 0,33x10 mm PZN: 8844298 AVP: 22,80€	0,23 €	
Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro								
Blutzuckerteststreifen  2x25St. GLUCOTIME Blutzucker-Teststreifen PZN: PZN 01617323 AVP: 12,00 €	0,24 €								
Lanzetten  200St. BLUTLANZETTEN Metall einfach PZN: 1313735 AVP: 3,80 €	0,02 €								
Einmalnadeln (Pen-Kanülen)  100St. MAXFINE Penkanülen 29 G 0,33x10 mm PZN: 8844298 AVP: 22,80€	0,23 €								

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) (Tabelle 3-16 Modul 3C)					
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	
<b>Add-on-Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika mit Metformin und Sulfonylharnstoffen</b>					
Albiglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff (hier: Glimepirid)	Add-on-Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika mit Metformin und Sulfonylharnstoffen	keine			
Humaninsulin + Metformin (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Add-on-Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika mit Metformin und Sulfonylharnstoffen	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	175,20 € 13,87 € 124,83 €	20.090.855,60 € (=313,90 € * 64.004)	
Humaninsulin <i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>	Add-on-Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika mit Metformin und Sulfonylharnstoffen	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	175,20 € 13,87 € 124,83 €	20.090.855,60 € (=313,90 € * 64.004)	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(zweckmäßige Vergleichstherapie)					
<p>Tabelle 6: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) (Tabelle 3-16 Modul 3D)</p>					
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro <sup>a</sup>	
<b>Add-on Kombinationstherapie mit Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika</b>					
Albiglutid + Insulin glargin ± orale Antidiabetika (hier: Metformin) (zu bewertendes Arzneimittel)	Add-on Kombinationstherapie mit Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	175,20 € 13,87 € 83,22 €	47.506.980,88 € (=272,29 € * 174.472)	
Albiglutid + Insulin glargin ± orale Antidiabetika (hier: ohne orale Antidiabetika) (zu bewertendes	Add-on Kombinationstherapie mit Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	175,20 € 13,87 € 83,22 €	47.506.980,88 € (=272,29 € * 174.472)	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arzneimittel)					
Humaninsulin + Metformin (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Add-on Kombinationstherapie mit Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	175,20 € 13,87 € 124,83 €	54.766.760,80 € (=313,90 €* 174. 472)	
Humaninsulin <i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i> (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Add-on Kombinationstherapie mit Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	175,20 € 13,87 € 124,83 €	54.766.760,80 € (=313,90 €* 174. 472)	
a: eine jährliche Steigerung der Patientenpopulation um 2,57% gegenüber der Patientenpopulation des Lixisenatid Beschlusses wurde zugrunde.					
Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) (Tabelle 3-17 Modul 3C)					
<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro<sup>a</sup></b>		

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<b>Add-on-Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika mit Metformin und Sulfonylharnstoffen</b>					
Albiglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff (hier: Glimepirid) (zu bewertendes Arzneimittel)	Add-on-Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika mit Metformin und Sulfonylharnstoffen	1.594,13 € – 1.782,66 €		102.030.696,52 € – 114.097.050,62 €	
Humaninsulin + Metformin (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Add-on-Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika mit Metformin und Sulfonylharnstoffen	588,96 € – 1.219,72 €		37.695.979,53 € – 78.066.824,47 €	
Humaninsulin <i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i> (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Add-on-Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika mit Metformin und Sulfonylharnstoffen	555,79 € – 1.120,19 €		35.572.646,83 € – 71.696.826,37 €	
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) (Tabelle 3-17 Modul 3D)					
<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel,</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patienten</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient</b>		<b>Jahrestherapiekosten GKV</b>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zweckmäßige Vergleichstherapie)	tengruppe	ent in Euro	insgesamt in Euro	
<b>Add-on Kombinationstherapie mit Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika</b>				
Albiglutid + Insulin glargin ± orale Antidiabetika (hier: Metformin) (zu bewertendes Arzneimittel)	Add-on Kombinations- therapie mit Insulin glar- gin mit oder ohne orale Antidiabetika	2.222,04 € – 3.175,18 €	387.683.663,43 € – 553.980.545,82 €	
Albiglutid + Insulin glargin ± orale Antidiabetika (hier: ohne orale Antidiabetika) (zu bewertendes Arzneimittel)	Add-on Kombinations- therapie mit Insulin glar- gin mit oder ohne orale Antidiabetika	2.188,86 € – 3.075,66 €	381.895.554,83 € – 536.616.220,02 €	
Humaninsulin + Metformin (zweckmäßige Vergleichsthera- pie)	Add-on Kombinations- therapie mit Insulin glar- gin mit oder ohne orale Antidiabetika	588,96 € – 1.219,72 €	102.757.529,85 € – 212.806.621,45 €	
Humaninsulin <i>Hinweis: Therapie nur mit Hu- maninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unver- träglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i> (zweckmäßige Vergleichsthera- pie)	Add-on Kombinations- therapie mit Insulin glar- gin mit oder ohne orale Antidiabetika	555,79 € – 1.120,19 €	96.969.421,25 € – 195.442.295,65 €	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Referenzliste

1. Fachinformation Eperzan 2014, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 21-1-2015)
2. GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015, *GLP112753 Germany Final 3 Year Data, Population Safety: Analysis of Overall Mortality (PR20-1.2.Year3)*. (eingesehen am 18-1-2015)
3. HYPOGLYCEMIA, W. O. 2005, "Defining and reporting hypoglycemia in diabetes", *Diabetes Care*, vol. 28, no. 5, p. 1245.
4. GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2014, *Albiglutid Modul 4B - Zusatzdokument Erratum*. (eingesehen am 11-11-2014)
5. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2014, *Beratung zu Albiglutid - Schriftliche Stellungnahme*. (eingesehen am 21-12-2014)
6. GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2013, *GSK716155 - Year 3 Pancreatitis Adjudication Committee (PAC) Report*. (eingesehen am 14-1-2015)
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 28-11-2013, "Allgemeine Methoden - Version 4.1"  
[https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf) (eingesehen am 28-11-2013)
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 5-9-2013, "Tragende Gründe 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 - Lixisenatid"  
[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2479/2013-09-05\\_AM-RL-XII\\_Lixisenatid\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2479/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid_TrG.pdf) (eingesehen am 12-1-2015)
9. Fachinformation Lantus SoloStar 2013, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. (eingesehen am 12-1-2015)
10. Lauer-Fischer GmbH 2015, *Lauer Taxe Auszug Blutzuckerteststreifen*. (eingesehen am 13-1-2015)
11. Fachinformation Actrapid 2014, Novo Nordisk A/S. (eingesehen am 12-1-2015)
12. Fachinformation Protophane 2014, Novo Nordisk A/S. (eingesehen am 19-1-2015)

**Anhang A: Ergebnisse auf Endpunktebene: HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013**

**A1**

Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

	<b>Modul 4B, Tabelle 4-2 Datenschnitt: bis mindestens Woche 104 (2-Jahres-Bericht)</b>	<b>NEU: Daten zum Studien- dienende (Woche 164) (3-Jahres-Bericht)</b>	<b>NEU: Revidierte Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</b>
<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid</b>	<b>Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid</b>	
	<b>Anzahl Patienten (%) mit Ereignis Effektschätzer [95% KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup></b>	<b>Anzahl Patienten (%) mit Ereignis Effektschätzer [95% KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup></b>	
<b>Mortalität</b>			
Gesamt mortalität	3 (1,0) vs. 3 (1,0) RR: 1,02 [0,21; 5,00] p>0,9999	4 (1,3) vs. 6 (2,0) RR: 0,68 [0,19; 2,38] p=0,7519	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>			
<b>Zerebrale Morbidität</b>			
Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]	3 (1,0) vs. 1 (0,3) RR: 3,05 [0,32; 29,15] p=0,3697	3 (1,0) vs. 0 <sup>2</sup> RR: n.z. p=0,1213	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaganfälle (alle, adjudi- ziert) [MACE]	3 (1,0) vs. 1 (0,3) RR: 3,05 [0,32; 29,15] p=0,3697	3 (1,0) vs. 1 (0,3) RR: 3,05 [0,32; 29,15] p=0,3697	
<b>Kardiale Morbidität</b>			
Kardiale Morbidität [MedDRA SOC]	8 (2,6) vs. 3 (1,0) RR: 2,71 [0,73; 10,12] p=0,1395	11 (3,6) vs. 5 (1,6) RR: 2,24 [0,79; 6,36] p=0,1354	Zusatznutzen nicht belegt
Myokardinfarkte (nicht töd- lich, adjudiziert) [MACE]	4 (1,3) vs. 1 (0,3) RR: 4,07 [0,46; 36,17] p=0,2134	5 (1,7) vs. 1 (0,3) RR: 5,08 [0,60; 43,25] p=0,1204	
Myokardinfarkte (alle, adjudi- ziert) [MACE]	4 (1,3) vs. 1 (0,3) RR: 4,07 [0,46; 36,17] p=0,2134	5 (1,7) vs. 1 (0,3) RR: 5,08 [0,60; 43,25] p=0,1204	
<b>Nebenwirkungen</b>			
Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC]	1 (0,3) vs. 1 (0,3) RR: 1,02 [0,06; 16,18] p>0,9999	2 (0,7) vs. 1 (0,3) RR: 2,03 [0,19; 22,30] p=0,6213	Schaden nicht belegt
Hypoglykämien schwer	Keine Ereignisse	0 (0) vs. 1 (0,3) RR: n.z. p=1,0.	Schaden nicht belegt
<b>Hypoglykämien nicht schwer<sup>3</sup></b>			
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch	19 (6,3) vs. 73 (23,8) RR: 0,26 [0,16; 0,43]	22 (7,3) vs. 77 (25,1) RR: 0,29 [0,19; 0,45] p<0,0001 <sup>4</sup>	beträchtlicher Zu- satznutzen

	p<0,0001 <sup>4</sup> Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤70 mg/dl	13 (4,3) vs. 58 (18,9) RR: 0,23 [0,13; 0,41] p<0,0001 <sup>4</sup> Wahrscheinlichkeit: Hinweis	17 (5,6) vs. 75 (24,4) RR: 0,23 [0,14; 0,38] p<0,0001 <sup>4</sup> Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤54 mg/dl	3 (1,0) vs. 25 (8,1) RR: 0,12 [0,04; 0,40] p<0,0001 <sup>4</sup> Wahrscheinlichkeit: Hinweis	4 (1,3) vs. 29 (9,4) RR: 0,14 [0,05; 0,39] p<0,0001 <sup>4</sup> Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤70 mg/dl	9 (3,0) vs. 55 (17,9) RR: 0,17 [0,08; 0,33] p<0,0001 <sup>4</sup> Wahrscheinlichkeit: Hinweis	11 (3,6) vs. 61 (19,9) RR: 0,18 [0,10; 0,34] p<0,0001 <sup>4</sup> Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤54 mg/dl	3 (1,0) vs. 24 (7,8) RR: 0,13 [0,04; 0,42] p<0,0001 <sup>4</sup> Wahrscheinlichkeit: Hinweis	3 (1,0) vs. 26 (8,5) RR: 0,12 [0,04; 0,38] p<0,0001 <sup>4</sup> Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Unerwünschte Ereignisse	261 (86,4) vs. 261 (85,0) RR: 1,02 [0,95; 1,08] p=0,6445	269 (89,1) vs. 268 (87,3) RR: 1,02 [0,96; 1,08] p= 0,5317	Schaden nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	38 (12,6) vs. 30 (9,8) RR: 1,29 [0,82; 2,02] p=0,3041	50 (16,6) vs. 40 (13,0) RR: 1,27 [0,87; 1,87] p=0,2536	Schaden nicht belegt
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	20 (6,6) vs. 14 (4,6) RR: 1,45 [0,75; 2,82] p=0,2933	24 (7,9) vs. 17 (5,5) RR: 1,44 [0,79; 2,62] p=0,2601	Schaden nicht belegt
Reaktionen an Injektionsstelle	52 (17,2) vs. 24 (7,8) RR: 2,20 [1,39; 3,48] p=0,0005 <sup>3</sup> Wahrscheinlichkeit: Hinweis	55 (18,2) vs. 26 (8,5) RR: 2,15 [1,39; 3,33] p = 0,0005 <sup>4</sup> Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nicht quantifizierbar
<b>Pankreatitis</b>			
Pankreatitis (Prüfarzt-identifiziert)	1 (0,3) vs. 2 (0,7) RR: 0,51 [0,05; 5,58] p>0,9999	4 (1,3) vs. 2 (0,7) <sup>5</sup> RR: 2,03 [0,38; 11,02] p=0,4474	Schaden nicht belegt
Pankreatitis (Prüfarzt-identifiziert und adjudiziert)	1 (0,3) vs. 0 (0,0) RR: n.a. p=0,4959	2 (0,7) vs. 0 (0) RR: n.z. p= 0,2455.	
<b>Ergänzend dargestellt</b>			
	<b>Modul 4B, Tabelle 4-2</b>	<b>NEU:</b>	
	<b>Datenschnitt: bis mindestens</b>	<b>Daten zum Studienende</b>	

	<b>Woche 104</b>	<b>(Woche 164)</b>
	<b>Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid</b>	<b>Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid</b>
	<b>Anzahl Patienten (%) mit Ereignis Effektschätzer [95% KI] p-Wert</b>	<b>Anzahl Patienten (%) mit Ereignis Effektschätzer [95% KI] p-Wert</b>
<b>Gewichtsveränderung vom Ausgangswert in kg</b>	LS Mean (SE): -1,18 (0,246) vs. 1,15 (0,243) Mittelwertdifferenz: -2,33 [-3,01; -1,65] p<0,0001 <sup>4</sup>	LS Mean (SE): -1,14 (0,247) vs. 1,23 (0,244) Mittelwertdifferenz: -2,37 [-3,06; -1,69] p<0,0001 <sup>4</sup> (Woche 156)
<b>Glykämische Kontrolle: Modul 4B, Tabelle 4-2 Datenschnitt: bis mindestens Woche 104</b>		
HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert	LS Mean (SE): -0,63(0,066) vs. -0,38 (0,066) Mittelwertdifferenz: -0,26 [-0,44; -0,08] p=0,0058 <sup>3</sup>	
HbA1c Behandlungsziel <6,5%	50 (17,1) vs. 40 (13,4) RR: 0,78 [0,53; 1,15] p=0,2522	
HbA1c Behandlungsziel <7,0%	113 (38,6) vs. 94 (31,4) RR: 0,82 [0,65; 1,02] p=0,0710	
HbA1c Behandlungsziel <7,5%	172 (58,7) vs. 147 (49,2) RR: 0,84 [0,72; 0,97] p=0,0211 <sup>3</sup>	
Hyperglykämie-Notfälle	70 (23,2) vs. 85 (27,7) RR: 0,84 [0,64; 1,10] p=0,2266	
<sup>1</sup> Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen <sup>2</sup> Der Patient verstarb zwischen Woche 104 und Woche 164 und kann daher diesem Endpunkt nicht (mehr) zugeordnet werden. Der Patient wird im Endpunkt ‚Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE]‘ berücksichtigt. <sup>3</sup> Es werden verschiedene Definitionen untersucht, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Die Kategorien sind NICHT einander ausschließend. <sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. <sup>5</sup> Ein Patient, der im Datenschnitt ‚mind. Woche 104‘ nicht berücksichtigt werden konnte (siehe Modul 4B, Fußnote 2 zur Tabelle 4-91), konnte in der Analyse zur Woche 164 einbezogen werden (siehe auch <sup>6</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2013) n.z.: nicht zutreffend, 95% KI: 95% Konfidenzintervall Quellen: ( <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015) und Modul 4B		

## A.2: Ergebnisse für Endpunkte (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Tabelle 10: Ergebnis für Endpunkt Mortalität (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	4 (1,3)	307	6 (2,0)	0,68 [0,19; 2,38]	0,67 [0,19; 2,41]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,7519
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  Analysen basieren auf der Safety-Population.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: ( <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Table 1								

Tabelle 11: Ergebnis für Endpunkt Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	3 (1,0)	307	0	n.a.	n.a.	0,01 [0,00; 0,02]	0,1213
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test – eigene Berechnung.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; n.a.=nicht anwendbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Table 4								

Tabelle 12: Ergebnis für Endpunkt Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE] (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	3 (1,0)	307	1 (0,3)	3,05 [0,32; 29,15]	3,07 [0,32; 29,68]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,3697
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Table 6								

Tabelle 13: Ergebnis für Endpunkt Kardiale Morbidität [MedDRA SOC] (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	11 (3,6)	307	5 (1,6)	2,24 [0,79; 6,36]	2,28 [0,78; 6,65]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,1354
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um nicht tödliche, schwerwiegende, kardiale Ereignisse auf Organklassenebene, die unter Behandlung auftraten (d.h. am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation bis 56 Tage nach Studienende). Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs.=versus</p>								
Quelle: (²GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Table 3								

Tabelle 14: Ergebnis für Endpunkt Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE] (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY3 (Woche 164)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	5 (1,7)	307	1 (0,3)	5,08 [0,60; 43,25]	5,15 [0,60; 44,36]	0,01 [0,00; 0,03]	0,1204
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Table 5								

Tabelle 15: Ergebnis für Endpunkt Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE] (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY3 (Woche 164)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	5 (1,7)	307	1 (0,3)	5,08 [0,60; 43,25]	5,15 [0,60; 44,36]	0,01 [0,00; 0,03]	0,1204
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Table 7								

Tabelle 16: Ergebnis für Endpunkt Nierenfunktionsstörung [MedDRA SOC] (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY3 (Woche 164)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	2 (0,7)	307	1 (0,3)	2,03 [0,19; 22,30]	2,04 [0,18; 22,62]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,6213
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um nicht tödliche, schwerwiegende Nierenfunktionsstörungen, die unter Behandlung auftra-  ten (d.h. am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation bis 56 Tage nach Studienende). Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis  mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Table 11								

Tabelle 17: Ergebnis für Endpunkt Hypoglykämien schwer (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	0	307	1 (0,3)	n.a.	n.a.	0,00 [0,00, 0,01]	1,000
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test – eigene Berechnung.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis entsprechend der Definition gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; n.a.=nicht anwendbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Table 13								

Tabelle 18: Ergebnis für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY3 (Woche 164)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	22 (7,3)	307	77 (25,1)	0,29 [0,19; 0,45]	0,23 [0,14; 0,39]	-0,18 [-0,23; -0,12]	<0,0001 <sup>2</sup>
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Table 14								

Tabelle 19: Ergebnis für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt  $\leq 70$  mg/dl (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	17 (5,6)	307	75 (24,4)	0,23 [0,14; 0,38]	0,18 [0,11; 0,32]	-0,19 [-0,24; -0,13]	<0,0001 <sup>2</sup>
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Table 15								

Tabelle 20: Ergebnis für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt  $\leq 54$  mg/dl (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	4 (1,3)	307	29 (9,4)	0,14 [0,05; 0,39]	0,13 [0,04; 0,37]	-0,08 [-0,12; -0,05]	<0,0001 <sup>2</sup>
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Table 16								

Tabelle 21: Ergebnis für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt  $\leq 70$  mg/dl (HARMONY 3, Woche 164, Daten

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY3 (Woche 164)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	11 (3,6)	307	61 (19,9)	0,18 [0,10; 0,34]	0,15 [0,08; 0,30]	-0,16 [-0,21; -0,11]	<0,0001 <sup>2</sup>
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Table 17								

Tabelle 22: Ergebnis für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt  $\leq 54$  mg/dl (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY3 (Woche 164)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	3 (1,0)	307	26 (8,5)	0,12 [0,04; 0,38]	0,11 [0,03; 0,36]	-0,07 [-0,11; -0,04]	<0,0001 <sup>2</sup>
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Table 18								

Tabelle 23: Ergebnis für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	269 (89,1)	307	268 (87,3)	1,02 [0,96; 1,08]	1,19 [0,72; 1,94]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,5317
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164. Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Table 8								

Tabelle 24: Ergebnis für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	50 (16,6)	307	40 (13,0)	1,27 [0,87; 1,87]	1,32 [0,84; 2,08]	0,04 [-0,02; 0,09]	0,2536
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Table 9								

Tabelle 25: Ergebnis für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	24 (7,9)	307	17 (5,5)	1,44 [0,79; 2,62]	1,47 [0,77; 2,80]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,2601
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, die unter Behandlung auftraten. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; SH=Sulfonylharnstoff; vs=versus</p>								
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Table 10								

Tabelle 26: Ergebnis für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	55 (18,2)	307	26 (8,5)	2,15 [1,39; 3,33]	2,41 [1,46; 3,96]	0,10 [0,04; 0,15]	0,0005 <sup>2</sup>
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um Ereignisse, die unter Behandlung auftraten (d.h. am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation bis 56 Tage nach Studienende). Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Table 12								

Tabelle 27: Ergebnis für Endpunkt Pankreatitis (Prüfarzt-identifiziert) (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	4 (1,3)	307	2 (0,7)	2,03 [0,38; 11,02]	2,05 [0,37; 11,26]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,4474
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um Ereignisse, die unter Behandlung auftraten (d.h. am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation bis 56 Tage nach Studienende). Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Table 19								

Tabelle 28: Ergebnis für Endpunkt Pankreatitis (Prüfarzt-identifiziert und adjudiziert) (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	302	2 (0,7)	307	0	n.a.	n.a.	0,01 [0,00; 0,02]	0,2455
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test – eigene Berechnung.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um Ereignisse, die unter Behandlung auftraten (d.h. am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation bis 56 Tage nach Studienende). Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164, die durch das Pancreatitis Adjudication Committee (PAC) adjudiziert wurden und als eindeutiges oder wahrscheinliches Pankreatitis Ereignis mit mindestens einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation beurteilt wurden.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; n.a.=nicht anwendbar; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>								
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Table 20								

Tabelle 29: Ergebnis für Endpunkt Gewichtsveränderung vom Ausgangswert in kg (HARMONY 3, Woche 156, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LS Mean <sup>1</sup> (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LS Mean <sup>1</sup> (SE) [95% KI]	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3</sup>
HARMONY3	Met + Albiglutid				Met + Glimpepid				Met + Albiglutid vs. Met + Glimpepid		
(Woche 156)	297	89,61 (18,384)	88,47 (18,489)	-1,14 (0,247) [-1,63; -0,66]	302	91,88 (20,512)	93,11 (21,029)	1,23 (0,244) [0,75; 1,71]	-2,37 [-3,06; -1,69]	-0,56 [-0,72; -0,40]	<0,0001 <sup>4</sup>
<p>N=Anzahl der Patienten</p> <p><sup>1</sup> Basierend auf Varianzanalyse: Veränderung=Behandlung.</p> <p><sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g.</p> <p><sup>3</sup> p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.</p> <p><sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau 0,05.</p> <p>Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte und Körpergewichts-Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation.</p> <p>ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LOCF=last observation carried forward; LS=Least square, MW=Mittelwert; SD=Standard Deviation; SE=Standard Error</p>											
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Table 21											

**Anhang B. Ausschnitt aus der Case Report Form von HARMONY 3**

**ADVERSE EVENTS/SERIOUS ADVERSE EVENTS**

**SECTION 1**

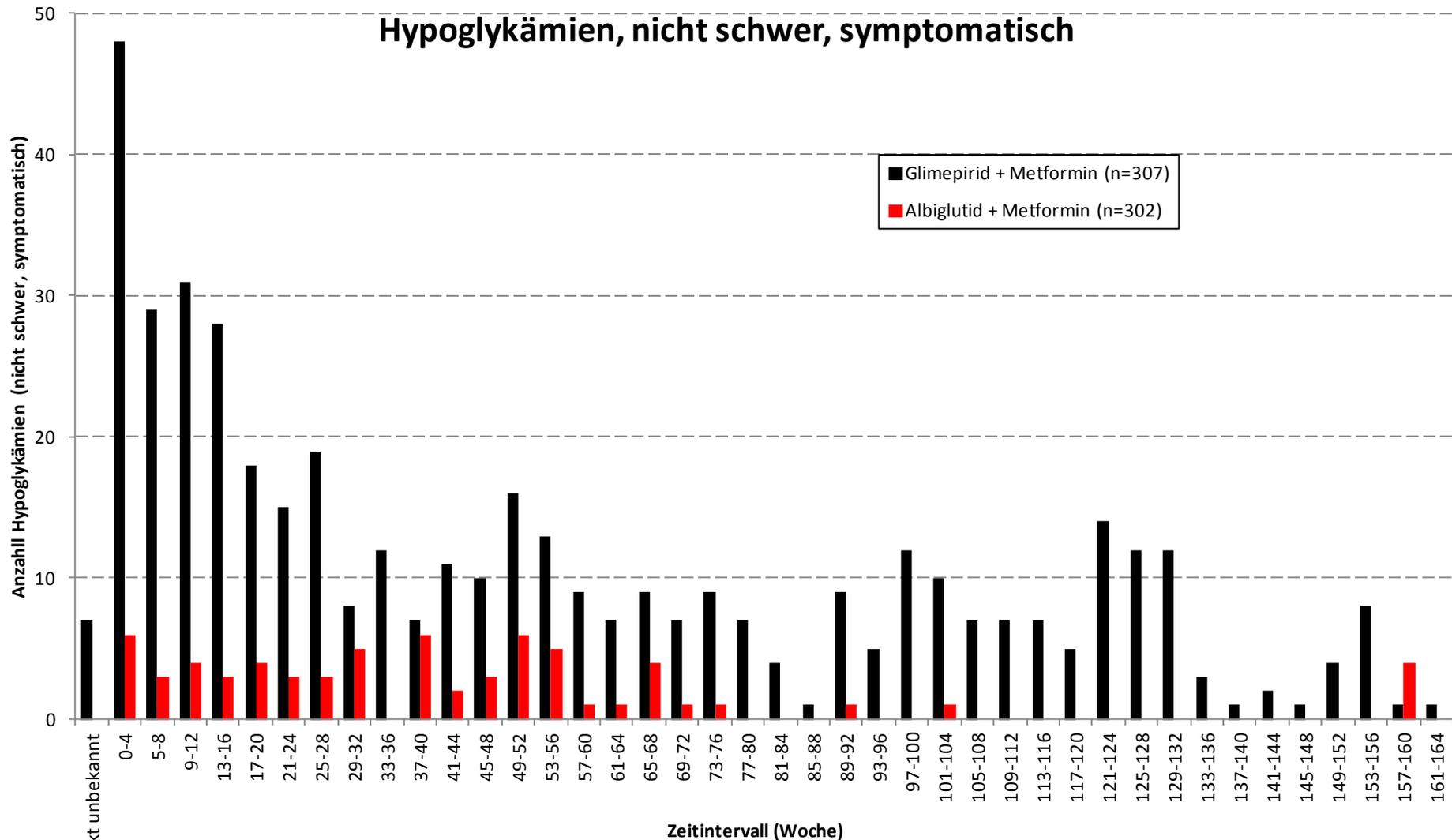
Adverse Event Number:

Event [Diagnosis Only (if known) Otherwise Sign/Symptom]

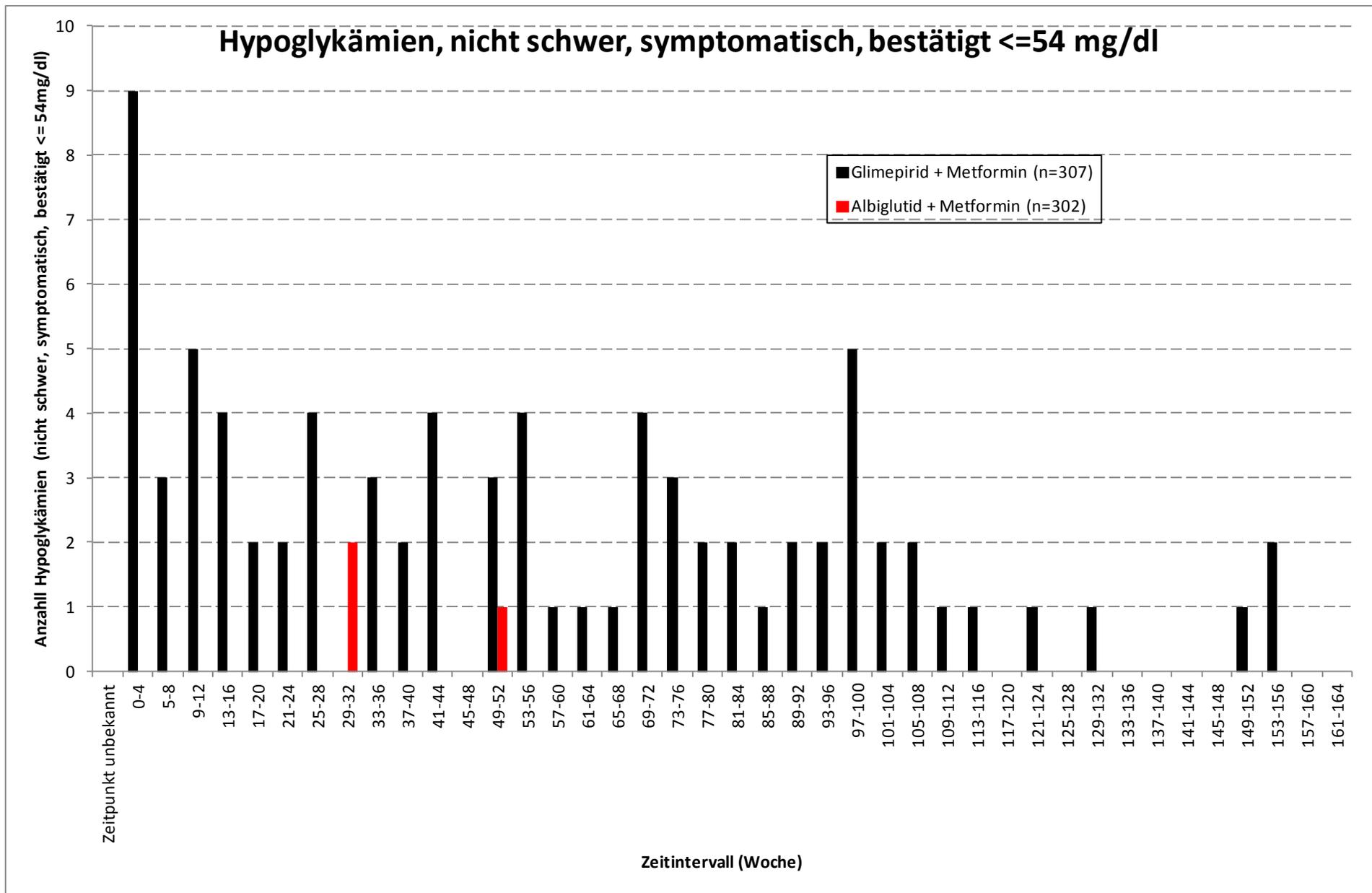
<p>Type of event</p> <input type="checkbox"/> Hypoglycemic <input type="checkbox"/> Thyroid <input type="checkbox"/> GI <input type="checkbox"/> Cardiovascular <input type="checkbox"/> Liver <input type="checkbox"/> Injection site reaction <input type="checkbox"/> Diabetic retinopathy <input type="checkbox"/> Other	<p>Start Date</p> <div style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 20px;"></div> <p style="text-align: center; font-size: small;">dd/mon/yyyy</p>	<p>Outcome</p> <input type="checkbox"/> Recovered/resolved <input type="checkbox"/> Recovering/resolving <input type="checkbox"/> Not recovered/not resolved <input type="checkbox"/> Recovered/resolved with sequelae <input type="checkbox"/> Fatal	<p>End Date</p> <div style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 40px; height: 20px;"></div> <p style="text-align: center; font-size: small;">dd/mon/yyyy</p>
<p>Maximum Intensity</p> <input type="checkbox"/> Mild <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Severe <input type="checkbox"/> Not applicable	<p>Action Taken with Investigational Product(s) as a Result of the AE</p> <input type="checkbox"/> Investigational product(s) withdrawn <input type="checkbox"/> Dose reduced <input type="checkbox"/> Dose increased <input type="checkbox"/> Dose not changed <input type="checkbox"/> Dose interrupted <input type="checkbox"/> Not applicable	<p>Withdrawal (Did the subject withdraw from study as a result of this AE?)</p> <input type="checkbox"/> Yes (If subject withdrew from active treatment period, check 'Adverse event' on End of Active Treatment page. If subject withdrew from follow-up period, check 'Adverse event' on Study Conclusion page. <b>**Please refer to eCRF Completion Guidelines.</b> ) <input type="checkbox"/> No	

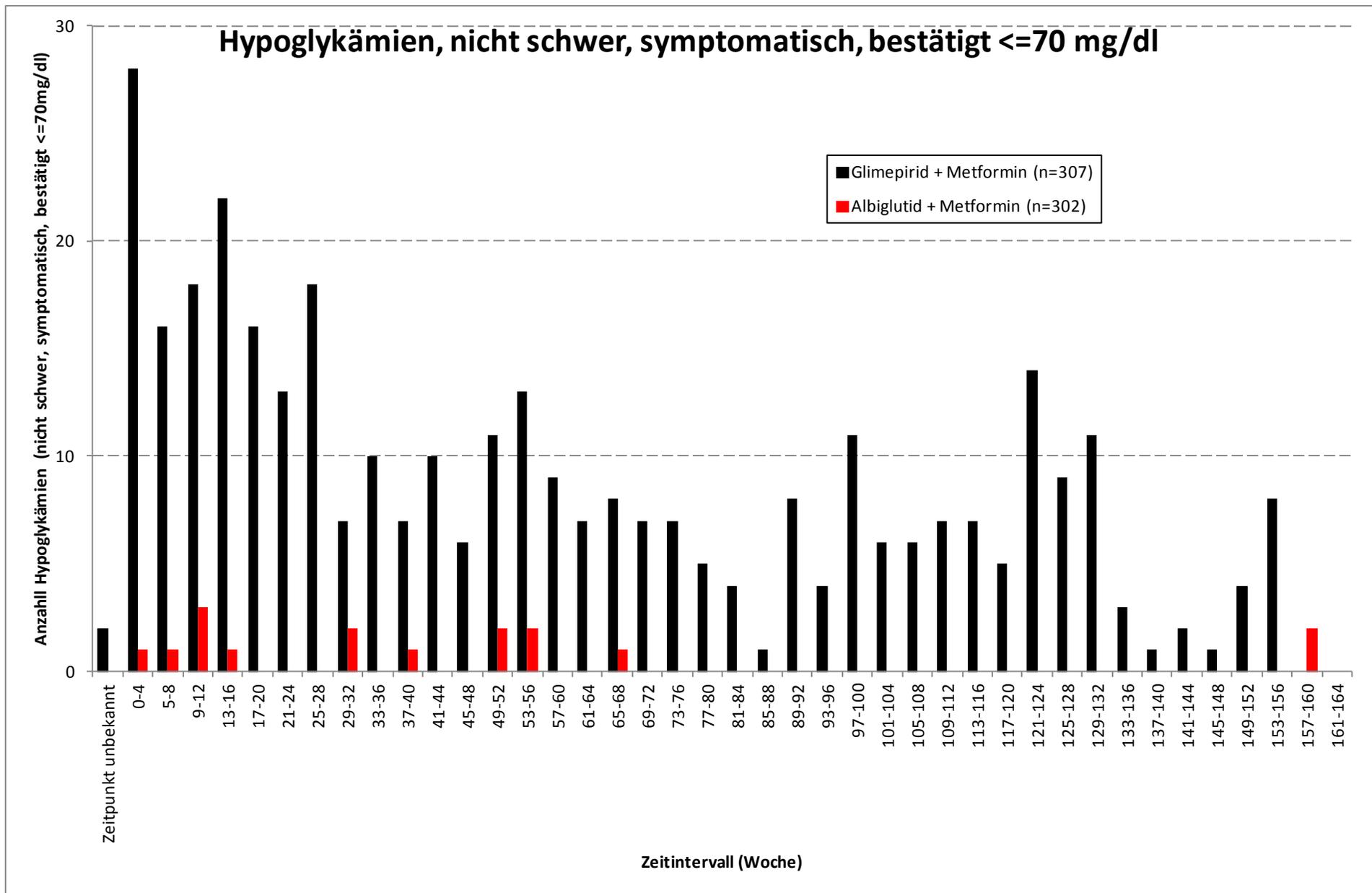
**Anhang C: Verlauf der nicht-schweren Hypoglykämien (Datenschnitt 21. März 2013)**

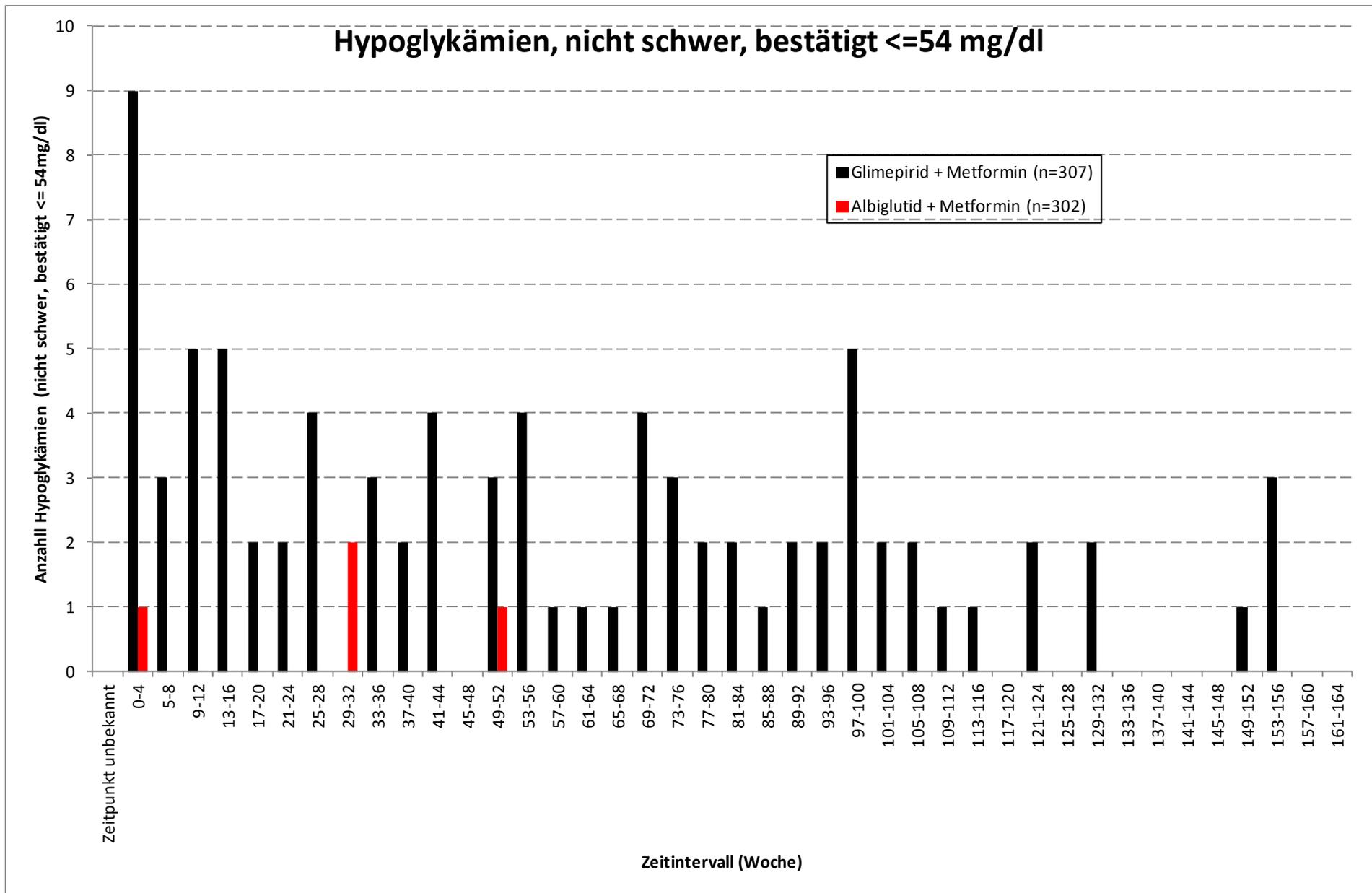
## Hypoglykämien, nicht schwer, symptomatisch

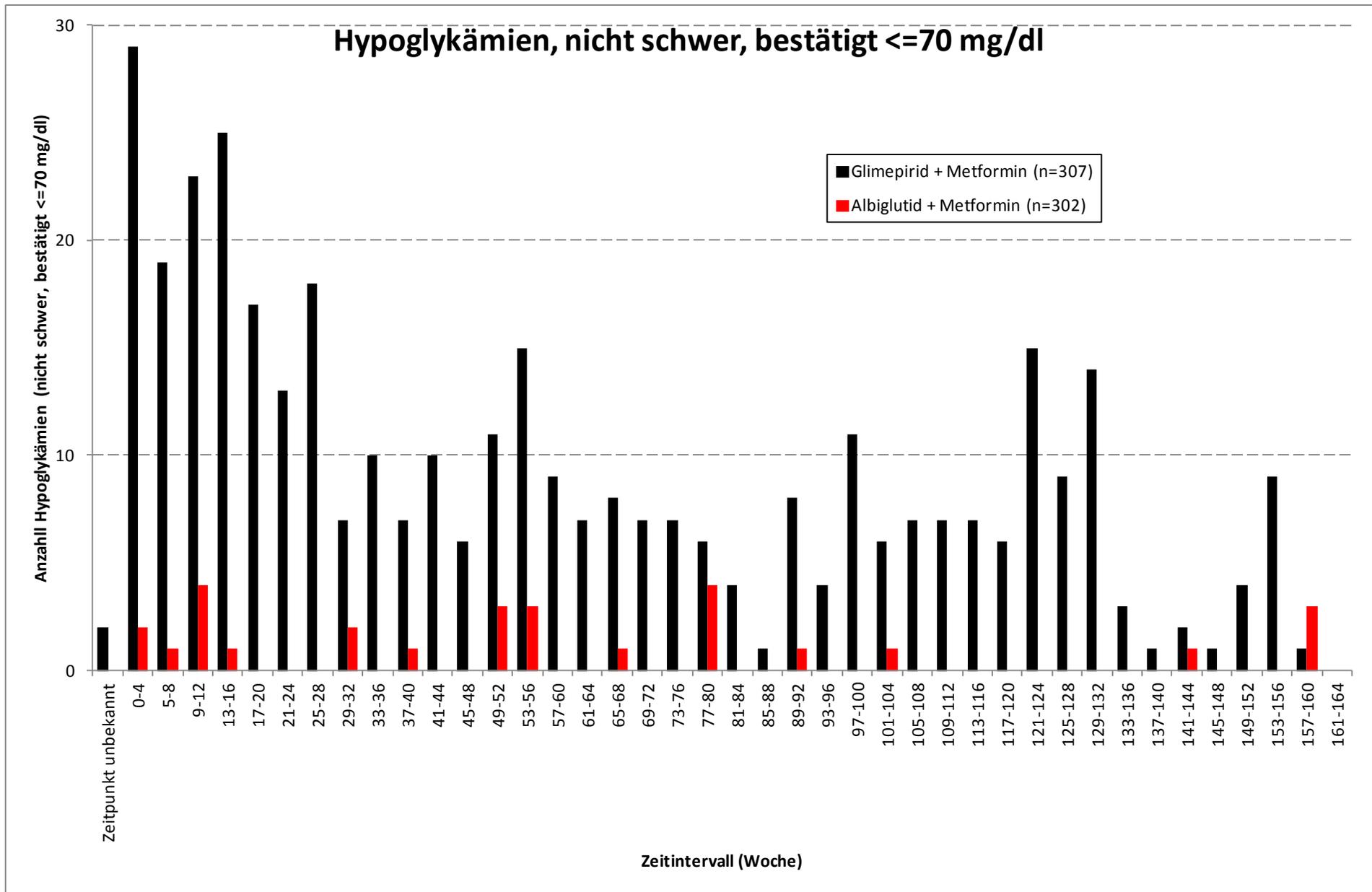


Im Vergleich zur Abbildung 4-6 im Modul 4B ergeben sich (sehr) geringfügige Abweichungen für den Zeitraum Woche 0-104. Dies liegt daran, dass zwischen Woche 104 und Woche 164 Prüfer das Datum für Notfallmedikationen für frühere Zeitpunkte ggf. korrigieren konnten. Der Endpunkt ist vor Notfallmedikation. Dies hat keinen Einfluss auf die Interpretation.









## Anhang D: Subgruppenanalysen für relevante Endpunkte (Woche 164, Datenschnitt 21. März 2013)

### D.1 Gewichtsveränderung vom Ausgangswert

Tabelle 30: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) vom Ausgangswert, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 156, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
		N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean <sup>1</sup> (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean <sup>1</sup> (SE) [95% KI]	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3</sup>
HARMONY 3 (Week 156)	Alterskategorie	Met + Albiglutid				Met + Glimepirid				Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid		
	<65 Jahre	251	90,11 (18,656)	89,00 (18,604)	-1,12 (0,269) [-1,65; -0,59]	253	92,55 (20,202)	93,82 (20,680)	1,27 (0,267) [0,75; 1,80]	-2,39 [-3,10; -1,68]	-0,59 [-0,77; -0,41]	<0,0001 <sup>4</sup>
	≥65 Jahre	46	86,89 (16,756)	85,63 (17,773)	-1,26 (0,627) [-2,49; -0,03]	49	88,42 (21,937)	89,46 (22,621)	1,03 (0,608) [-0,16; 2,23]	-2,30 [-4,43; -0,16]	-0,44 [-0,84; -0,03]	0,0352 <sup>4</sup>
	Interaktionstest <sup>1</sup>	p=0,9225										

N=Anzahl der Patienten

<sup>1</sup> Basierend auf Varianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Alterskategorie + Behandlung\*Alterskategorie.

<sup>2</sup> SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

<sup>3</sup> p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.

<sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte und Körpergewichts-Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation.

ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Square; LOCF=last observation carried forward; MW=Mittelwert; SE=Standard Error; SD=Standard Deviation

Quelle:<sup>2</sup>GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 58

Tabelle 31: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) vom Ausgangswert, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 156, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Sub-gruppe	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
		N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean <sup>1</sup> (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean <sup>1</sup> (SE) [95% KI]	Mittelwert-differenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3</sup>
HARMONY 3 (Week 156)	Geschlecht	Met + Albiglutid				Met + Glimepirid				Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid		
	Weiblich	16 3	85,23 (16,344)	84,05 (16,185)	-1,18 (0,332) [-1,83; -0,52]	147	84,56 (16,941)	85,41 (16,440)	0,85 (0,350) [0,16; 1,53]	-2,02 [-2,93; -1,12]	-0,50 [-0,72; -0,27]	<0,0001 <sup>4</sup>
	Männlich	13 4	94,98 (19,357)	93,89 (19,717)	-1,09 (0,368) [-1,82; -0,37]	155	98,82 (21,228)	100,42 (22,308)	1,60 (0,341) [0,93; 2,27]	-2,70 [-3,73; -1,66]	-0,61 [-0,84; -0,37]	<0,0001 <sup>4</sup>
	Interaktions-test <sup>1</sup>	p= 0,3350										

N=Anzahl der Patienten

<sup>1</sup> Basierend auf Varianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Geschlecht+ Behandlung\*Geschlecht.

<sup>2</sup>SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

<sup>3</sup> p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.

<sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte und Körpergewichts-Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation.

ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Square; LOCF=last observation carried forward; MW=Mittelwert; SE=Standard Error; SD=Standard Deviation

Quelle:<sup>2</sup>GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 59

Tabelle 32: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) vom Ausgangswert, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 156, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
		N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean <sup>1</sup> (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean <sup>1</sup> (SE) [95% KI]	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3</sup>
HARMONY3 (Week 156)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid				Met + Glimepirid				Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid		
	<8,0%	15 5	88,89 (17,077)	87,66 (17,440)	-1,23 (0,343) [-1,90; -0,55]	144	90,72 (19,331)	91,75 (19,684)	1,03 (0,354) [0,33; 1,72]	-2,25 [-3,28; -1,22]	-0,50 [-0,73; -0,27]	<0,0001 <sup>4</sup>
	≥8,0%	14 2	90,40 (19,735)	89,35 (19,586)	-1,05 (0,357) [-1,75; -0,35]	158	92,94 (21,539)	94,36 (22,173)	1,42 (0,338) [0,76; 2,09]	-2,47 (-3,37; -1,57]	-0,62 [-0,85; -0,39]	<0,0001 <sup>4</sup>
	Interaktionstest <sup>1</sup>	p=0,7583										
<p>N=Anzahl der Patienten</p> <p><sup>1</sup> Basierend auf Varianzanalyse: Veränderung=Behandlung + HbA1c-Kategorie + Behandlung* HbA1c-Kategorie.</p> <p><sup>2</sup>SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g</p> <p><sup>3</sup> p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.</p> <p><sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p>Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte und Körpergewichts-Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation.</p> <p>ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Square; LOCF=last observation carried forward; MW=Mittelwert; SE=Standard Error; SD=Standard Deviation</p>												
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 60												

Tabelle 33: Ergebnisse für Endpunkt Gewichtsveränderung (kg) vom Ausgangswert, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 156, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid				Vergleichsarm				Albiglutid vs. Vergleichsarm		
		N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean <sup>1</sup> (SE) [95% KI]	N	Ausgangswert, MW (SD)	Endwert, MW (SD)	LSMean <sup>1</sup> (SE) [95% KI]	Mittelwertdifferenz [95% KI]	SMD <sup>2</sup> [95% KI]	p-Wert <sup>3</sup>
HARMONY 3 (Week 156)	Ethnie	Met + Albiglutid				Met + Glimepirid				Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid		
	Nicht-Weiß	88	83,39 (17,932)	82,65 (18,501)	-0,73 (0,453) [-1,62; 0,16]	79	83,38 (19,359)	84,54 (19,231)	1,15 (0,478) [0,21; 2,09]	-1,89 (-3,02; -0,75)	-0,51 [-0,82; -0,20]	0,0012 <sup>4</sup>
	Weiß	209	92,25 (17,974)	90,93 (17,967)	-1,31 (0,295) [-1,89; -0,73]	223	94,89 (20,100)	96,15 (20,838)	1,26 (0,285) [0,70; 1,82]	-2,57 [-3,42; -1,73]	-0,58 [-0,77; -0,39]	<0,0001 <sup>4</sup>
	Interaktionstest <sup>1</sup>	p=0,3757										
<p>N=Anzahl der Patienten</p> <p><sup>1</sup> Basierend auf Varianzanalyse: Veränderung=Behandlung + Ethnie + Behandlung* Ethnie.</p> <p><sup>2</sup>SMD=standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g</p> <p><sup>3</sup> p-Wert aus 2-seitigem t-Test für Mittelwertdifferenz.</p> <p><sup>4</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p>Analysen basieren auf der ITT-Population; LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte und Körpergewichts-Werte nach Hyperglykämie-Notfallmedikation.</p> <p>ITT=Intent-to-treat; KI=Konfidenzintervall; LS=Least Square; LOCF=last observation carried forward; MW=Mittelwert; SE=Standard Error; SD=Standard Deviation</p>												
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 61												

## D.2 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 34: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<65 Jahre	255	226 (88,6)	257	222 (86,4)	1,03 [0,96; 1,10]	1,23 [0,73; 2,08]	0,02 [-0,03; 0,08]	0,5045
	≥65 Jahre	47	43 (91,5)	50	46 (92,0)	0,99 [0,88; 1,12]	0,93 [0,22; 3,97]	-0,01 [-0,11; 0,10]	>0,9999
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,7278							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164. Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 22									

Tabelle 35: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Weiblich	167	153 (91,6)	149	131 (87,9)	1,04 [0,97; 1,12]	1,50 [0,72; 3,14]	0,04 [-0,03; 0,10]	0,3507
	Männlich	135	116 (85,9)	158	137 (86,7)	0,99 [0,90; 1,09]	0,94 [0,48; 1,83]	-0,01 [-0,09; 0,07]	0,8659
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,3513							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164. Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 23									

Tabelle 36: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimепирид		Met + Albiglutid vs. Met + Glimепирид			
	<8,0%	158	143 (90,5)	146	131 (89,7)	1,01 [0,94; 1,09]	1,09 [0,51; 2,32]	0,01 [-0,06; 0,07]	0,8494
	≥8,0%	144	126 (87,5)	161	137 (85,1)	1,03 [0,94; 1,12]	1,23 [0,64;2,37]	0,02 [-0,05; 0,10]	0,6187
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,8190							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164. Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 24									

Tabelle 37: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Nicht-Weiß	89	84 (94,4)	80	71 (88,8)	1,06 [0,97; 1,17]	2,13 [0,68; 6,65]	0,06 [-0,03; 0,14]	0,2642
	Weiß	213	185 (86,9)	227	197 (86,8)	1,00 [0,93; 1,08]	1,01 [0,58; 1,75]	0,00 [-0,06; 0,06]	>0,9999
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,2455							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164. Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 25									

### D.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 38: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<65 Jahre	255	39 (15,3)	257	28 (10,9)	1,40 [0,89; 2,21]	1,48 [0,88; 2,48]	0,04 [-0,01; 0,10]	0,1509
	≥65 Jahre	47	11 (23,4)	50	12 (24,0)	0,98 [0,48; 1,99]	0,97 [0,38; 2,47]	-0,01 [-0,18; 0,16]	>0,9999
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,4392							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164. Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 26									

Tabelle 39: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Weiblich	167	35 (21,0)	149	17 (11,4)	1,84 [1,08; 3,14]	2,06 [1,10; 3,86]	0,10 [0,02; 0,18]	0,0234 <sup>3</sup>
	Männlich	135	15 (11,1)	158	23 (14,6)	0,76 [0,42; 1,40]	0,73 (0,37; 1,47]	-0,03 [-0,11; 0,04]	0,4858
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,0309							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164. Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 27									

Tabelle 40: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<8,0%	158	31 (19,6)	146	23 (15,8)	1,25 [0,76; 2,03]	1,31 [0,72; 2,36]	0,04 [-0,05; 0,12]	0,4531
	≥8,0%	144	19 (13,2)	161	17 (10,6)	1,25 [0,68; 2,31]	1,29 [0,64; 2,58]	0,03 [-0,05; 0,10]	0,4838
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,9765							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164. Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 28									

Tabelle 41: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Nicht-Weiß	89	15 (16,9)	80	12 (15,0)	1,12 [0,56; 2,25]	1,15 [0,50; 2,63]	0,02 [-0,09; 0,13]	0,8346
	Weiß	213	35 (16,4)	227	28 (12,3)	1,33 [0,84; 2,11]	1,40 [0,82; 2,39]	0,04 [-0,02; 0,11]	0,2243
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,6969							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164. Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 29									

#### D.4 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Tabelle 42: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<65 Jahre	255	17 (6,7)	257	12 (4,7)	1,43 [0,70; 2,93]	1,46 [0,68; 3,12]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,3461
	≥65 Jahre	47	7 (14,9)	50	5 (10,0)	1,49 [0,51; 4,37]	1,58 [0,46; 5,36]	0,05 [-0,08; 0,18]	0,5457
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,9166							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164. Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 30									

Tabelle 43: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Weiblich	167	13 (7,8)	149	6 (4,0)	1,93 [0,75; 4,96]	2,01 [0,74; 5,43]	0,04 [-0,01; 0,09]	0,2355
	Männlich	135	11 (8,1)	158	11 (7,0)	1,17 [0,52; 2,61]	1,19 [0,50; 2,83]	0,01 [-0,05; 0,07]	0,8248
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,4323							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164. Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 31									

Tabelle 44: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<8,0%	158	17 (10,8)	146	7 (4,8)	2,24 [0,96; 5,26]	2,39 [0,96; 5,95]	0,06 [0,00; 0,12]	0,0584
	≥8,0%	144	7 (4,9)	161	10 (6,2)	0,78 [0,31; 2,00]	0,77 [0,29; 2,08]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,6288
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,0996							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164. Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 32									

Tabelle 45: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Nicht-Weiß	89	5 (5,6)	80	5 (6,3)	0,90 [0,27; 2,99]	0,89 [0,25; 3,21]	-0,01 [-0,08; 0,07]	>0,9999
	Weiß	213	19 (8,9)	227	12 (5,3)	1,69 [0,84; 3,39]	1,75 [0,83; 3,71]	0,04 [-0,01; 0,08]	0,1913
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,3713							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164. Hypoglykämien sind nicht eingeschlossen.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 33									

D.5 Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch

Tabelle 46: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<65 Jahre	255	20 (7,8)	257	64 (24,9)	0,31 [0,20; 0,50]	0,26 [0,15; 0,44]	-0,17 [-0,23; -0,11]	<0,0001 <sup>3</sup>
	≥65 Jahre	47	2 (4,3)	50	13 (26,0)	0,16 [0,04; 0,69]	0,13 [0,03; 0,60]	-0,22 [-0,35; -0,08]	0,0040 <sup>3</sup>
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,3982							
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test. <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren. <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden. Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164. ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 38									

Tabelle 47: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Weiblich	167	12 (7,2)	149	40 (26,8)	0,27 [0,15; 0,49]	0,21 [0,11; 0,42]	-0,20 [0,28; -0,12]	<0,0001 <sup>3</sup>
	Männlich	135	10 (7,4)	158	37 (23,4)	0,32 [0,16; 0,61]	0,26 [0,12; 0,55]	-0,16 [-0,24; -0,08]	0,0002 <sup>3</sup>
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,6773							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 39									

Tabelle 48: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<8,0%	158	15 (9,5)	146	49 (33,6)	0,28 [0,17; 0,48]	0,21 [0,11; 0,39]	-0,24 [-0,33; -0,15]	<0,0001 <sup>3</sup>
	≥8,0%	144	7 (4,9)	161	28 (17,4)	0,28 [0,13; 0,62]	0,24 [0,10; 0,57]	-0,13 [-0,19; -0,06]	0,0005 <sup>3</sup>
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,7750							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung* HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 40									

Tabelle 49: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Nicht-Weiß	89	8 (9,0)	80	14 (17,5)	0,51 [0,23; 1,16]	0,47 [0,18; 1,18]	-0,09 [-0,19; 0,02]	0,1138
	Weiß	213	14 (6,6)	227	63 (27,8)	0,24 [0,14; 0,41]	0,18 [0,10; 0,34]	-0,21 [-0,28; -0,14]	<0,0001 <sup>3</sup>
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,1003							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 41									

D.6 Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt  $\leq 70$  mg/dl

Tabelle 50: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt  $\leq 70$  mg/dl, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<65 Jahre	255	15 (5,9)	257	62 (24,1)	0,24 [0,14; 0,42]	0,20 [0,11; 0,36]	-0,18 [-0,24; -0,12]	<0,0001 <sup>3</sup>
	$\geq 65$ Jahre	47	2 (4,3)	50	13 (26,0)	0,16 [0,04; 0,69]	0,13 [0,03; 0,60]	-0,22 [-0,35; -0,08]	0,0040 <sup>3</sup>
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p= 0,6030							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 42									

Tabelle 51: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt  $\leq 70$  mg/dl, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Weiblich	167	10 (6,0)	149	38 (25,5)	0,23 [0,12; 0,45]	0,19 [0,09; 0,39]	-0,20 [-0,27; -0,12]	<0,0001 <sup>3</sup>
	Männlich	135	7 (5,2)	158	37 (23,4)	0,22 [0,10; 0,48]	0,18 [0,08; 0,42]	-0,18 [-0,26; -0,11]	<0,0001 <sup>3</sup>
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,9449							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 43									

Tabelle 52: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt  $\leq 70$  mg/dl, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<8,0%	158	12 (7,6)	146	49 (33,6)	0,23 [0,13; 0,41]	0,16 [0,08; 0,32]	-0,26 [-0,35; -0,17]	<0,0001 <sup>3</sup>
	$\geq 8,0\%$	144	5 (3,5)	161	26 (16,1)	0,22 [0,08; 0,55]	0,19 [0,07; 0,50]	-0,13 [-0,19; -0,06]	0,0002 <sup>3</sup>
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,8214							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 44									

Tabelle 53: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt  $\leq 70$  mg/dl; nach Ethnie stratifiziert nach aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Nicht-Weiß	89	6 (6,7)	80	15 (18,8)	0,36 [0,15; 0,88]	0,31 [0,12; 0,85]	-0,12 [-0,22; -0,02]	0,0207 <sup>3</sup>
	Weiß	213	11 (5,2)	227	60 (26,4)	0,20 [0,11; 0,36]	0,15 [0,08; 0,30]	-0,21 [-0,28; -0,15]	<0,0001 <sup>3</sup>
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,2385							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung* Ethnie t eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 45									

D.7 Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤54 mg/dl

Tabelle 54: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤54 mg/dl, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<65 Jahre	255	4 (1,6)	257	25 (9,7)	0,16 [0,06; 0,46]	0,15 [0,05; 0,43]	-0,08 [-0,12; -0,04]	<0,0001 <sup>3</sup>
	≥65 Jahre	47	0	50	4 (8,0)	-	-	-0,08 [-0,16; 0,00]	-
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,9906							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 46									

Tabelle 55: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt  $\leq 54$  mg/dl, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Weiblich	167	4 (2,4)	149	17 (11,4)	0,21 [0,07; 0,61]	0,19 [0,06; 0,58]	-0,09 [-0,15; -0,03]	0,0014 <sup>3</sup>
	Männlich	135	0	158	12 (7,6)	-	-	-0,08 [-0,12; -0,03]	-
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,9895							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 47									

Tabelle 56: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt  $\leq 54$  mg/dl, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<8,0%	158	3 (1,9)	146	21 (14,4)	0,13 [0,04; 0,43]	0,12 [0,03; 0,40]	-0,12 [-0,19; -0,06]	<0,0001 <sup>3</sup>
	$\geq 8,0\%$	144	1 (0,7)	161	8 (5,0)	0,14 (0,02; 1,10)	0,13 [0,02; 1,08]	-0,04 [-0,08; -0,01]	0,0389 <sup>3</sup>
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,9041							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 48									

Tabelle 57: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt  $\leq 54$  mg/dl, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Nicht-Weiß	89	2 (2,2)	80	5 (6,3)	0,36 [0,07; 1,80]	0,34 [0,07; 1,83]	-0,04 [-0,10; 0,02]	0,2576
	Weiß	213	2 (0,9)	227	24 (10,6)	0,09 [0,02; 0,37]	0,08 [0,02; 0,34]	-0,10 [-0,14; -0,05]	<0,0001 <sup>3</sup>
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,1966							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung* Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 49									

D.8 Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤70 mg/dl

Tabelle 58: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤70 mg/dl, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<65 Jahre	255	9 (3,5)	257	50 (19,5)	0,18 [0,09; 0,36]	0,15 [0,07; 0,32]	-0,16 [0,21; -0,11]	<0,0001 <sup>3</sup>
	≥65 Jahre	47	2 (4,3)	50	11 (22,0)	0,19 [0,05; 0,83]	0,16 [0,03; 0,75]	-0,18 [-0,31; -0,05]	0,0151 <sup>3</sup>
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,9642							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 50									

Tabelle 59: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤70 mg/dl, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Weiblich	167	5 (3,0)	149	28 (18,8)	0,16 [0,06; 0,40]	0,13 [0,05; 0,36]	-0,16 [-0,23; -0,09]	<0,0001 <sup>3</sup>
	Männlich	135	6 (4,4)	158	33 (20,9)	0,21 [0,09; 0,49]	0,18 [0,07; 0,44]	-0,16 [-0,24; -0,09]	<0,0001 <sup>3</sup>
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,6825							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 51									

Tabelle 60: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤70 mg/dl, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<8,0%	158	7 (4,4)	146	41 (28,1)	0,16 [0,07; 0,34]	0,12 [0,05; 0,27]	-0,24 [-0,32; -0,16]	<0,0001 <sup>3</sup>
	≥8,0%	144	4 (2,8)	161	20 (12,4)	0,22 [0,08; 0,64]	0,20 [0,07; 0,60]	-0,10 [-0,15; -0,04]	0,0022 <sup>3</sup>
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,4535							
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung* HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.                      Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.                      Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.                      ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 52									

Tabelle 61: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt  $\leq 70$  mg/dl, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Nicht-Weiß	89	3 (3,4)	80	9 (11,3)	0,30 [0,08; 1,07]	0,28 [0,07; 1,06]	-0,08 [-0,16; 0,00]	0,0698
	Weiß	213	8 (3,8)	227	52 (22,9)	0,16 [0,08; 0,34]	0,13 [0,06; 0,28]	-0,19 [-0,25; -0,13]	<0,0001 <sup>3</sup>
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p= 0,3494							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 53									

D.9 Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤54 mg/dl

Tabelle 62: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤54 mg/dl, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<65 Jahre	255	3 (1,2)	257	22 (8,6)	0,14 [0,04; 0,45]	0,13 [0,04; 0,43]	-0,07 [-0,11; -0,04]	0,0001 <sup>3</sup>
	≥65 Jahre	47	0	50	4 (8,0)	-	-	-0,08 [-0,16; 0,00]	-
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p= 0,9912							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 54									

Tabelle 63: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt  $\leq 54$  mg/dl, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Weiblich	167	3 (1,8)	149	15 (10,1)	0,18 [0,05; 0,60]	0,16 [0,05; 0,58]	-0,08 [-0,14; -0,03]	0,0025 <sup>3</sup>
	Männlich	135	0	158	11 (7,0)	-	-	-0,07 [-0,11; -0,03]	-
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,9902							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 55									

Tabelle 64: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤54 mg/dl, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<8,0%	158	2 (1,3)	146	19 (13,0)	0,10 [0,02; 0,41]	0,09 [0,02; 0,37]	-0,12 [-0,17; -0,06]	<0,0001 <sup>3</sup>
	≥8,0%	144	1 (0,7)	161	7 (4,3)	0,16 [0,02; 1,28]	0,15 [0,02; 1,27]	-0,04 [-0,07; 0,00]	0,0701
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,6558							
<p>N=Anzahl der Patienten n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung* HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.                      Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.                      Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.                      ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 56									

Tabelle 65: Ergebnisse für Endpunkt Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt  $\leq 54$  mg/dl, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Nicht-Weiß	89	1 (1,1)	80	3 (3,8)	0,30 [0,03; 2,82]	0,29 [0,03; 2,86]	-0,03 [-0,07; 0,02]	0,3456
	Weiß	213	2 (0,9)	227	23 (10,1)	0,09 [0,02; 0,39]	0,08 [0,02; 0,36]	-0,09 [-0,13; -0,05]	<0,0001 <sup>3</sup>
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p= 0,3683							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung* Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Berücksichtigt sind alle Ereignisse mit Beginn am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation, die vom Prüfarzt als hypoglykämisches Ereignis gekennzeichnet wurden.  Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 57									

D.10 Reaktionen an Injektionsstelle

Tabelle 66: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle, stratifiziert nach Alterskategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Alterskategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<65 Jahre	255	48 (18,8)	257	25 (9,7)	1,94 [1,23; 3,04]	2,15 [1,28; 3,61]	0,09 [0,03; 0,15]	0,0036 <sup>3</sup>
	≥65 Jahre	47	7 (14,9)	50	1 (2,0)	7,45 [0,95; 58,26]	8,58 [1,01; 72,63]	0,13 [0,02; 0,24]	0,0276 <sup>3</sup>
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,2178							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Alterskategorie eines logistischen Regressionsmodells mit Alterskategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um Ereignisse, die unter Behandlung auftraten (d.h. am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation bis 56 Tage nach Studienende). Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 34									

Tabelle 67: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Geschlecht	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Weiblich	167	41 (24,6)	149	9 (6,0)	4,06 [2,05; 8,08]	5,06 [2,37; 10,83]	0,19 [0,11; 0,26]	<0,0001 <sup>3</sup>
	Männlich	135	14 (10,4)	158	17 (10,8)	0,96 [0,49; 1,88]	0,96 [0,45; 2,03]	0,00 [-0,07; 0,07]	>0,9999
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,0022							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Geschlecht eines logistischen Regressionsmodells mit Geschlecht, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um Ereignisse, die unter Behandlung auftraten (d.h. am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation bis 56 Tage nach Studienende). Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 35									

Tabelle 68: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle, stratifiziert nach HbA1c-Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	HbA1c-Kategorie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	<8,0%	158	33 (20,9)	146	13 (8,9)	2,35 [1,29; 4,28]	2,70 [1,36; 5,37]	0,12 [0,04; 0,20]	0,0039 <sup>3</sup>
	≥8,0%	144	22 (15,3)	161	13 (8,1)	1,89 [0,99; 3,62]	2,05 [0,99; 4,24]	0,07 [0,00; 0,14]	0,0708
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,5906							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*HbA1c-Kategorie eines logistischen Regressionsmodells mit HbA1c-Kategorie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um Ereignisse, die unter Behandlung auftraten (d.h. am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation bis 56 Tage nach Studienende). Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 36									

Tabelle 69: Ergebnisse für Endpunkt Reaktionen an Injektionsstelle, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HARMONY 3, Woche 164, Datenschnitt: 21. März 2013)

Studie	Subgruppe	Albiglutid		Vergleichsarm		Albiglutid vs. Vergleichsarm			
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	ARR [95% KI]	p-Wert <sup>1</sup>
HARMONY 3 (Woche 164)	Ethnie	Met + Albiglutid		Met + Glimepirid		Met + Albiglutid vs. Met + Glimepirid			
	Nicht-Weiß	89	8 (9,0)	80	3 (3,8)	2,40 [0,66; 8,73]	2,53 [0,65; 9,91]	0,05 [-0,02; 0,12]	0,2185
	Weiß	213	47 (22,1)	227	23 (10,1)	2,18 [1,37; 3,46]	2,51 [1,46; 4,31]	0,12 [0,05; 0,19]	0,0007 <sup>3</sup>
	Interaktionstest <sup>2</sup>	p=0,9900							
<p>N=Anzahl der Patienten  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Der p-Wert basiert auf Fisher's Exakt Test.  <sup>2</sup> p-Wert für die Interaktion Behandlung*Ethnie eines logistischen Regressionsmodells mit Ethnie, Behandlung und Interaktion als Faktoren.  <sup>3</sup> Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05.  Analysen basieren auf der Safety-Population. Es handelt sich um Ereignisse, die unter Behandlung auftraten (d.h. am oder nach dem ersten Tag unter Studienmedikation bis 56 Tage nach Studienende). Berücksichtigt sind alle Ereignisse für alle Patienten bis mindestens Woche 164.  ARR=Absolute Risikoreduktion; KI=Konfidenzintervall; Met=Metformin; OR=Odds Ratio; RR=Relatives Risiko; vs=versus</p>									
Quelle: <sup>2</sup> GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG (GSK) 2015), Tabelle 37									

## 5.2 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	20.01.2015
Stellungnahme zu	Albiglutid / Eperzan®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.10.2014 hat für Albiglutid mit dem Handelsnamen Eperzan® ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.01.2015 den IQWiG-Bericht - Nr. 268 (Dossierbewertung A14-36) Albiglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 2 SGB V im Internet veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, da sie selbst ein Produkt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II vertreibt und sich mit einem anderen Produkt im Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V befindet.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V nimmt die Novartis Pharma GmbH zu folgenden Punkten Stellung:

- 1) Berücksichtigung der Daten zu schweren Hypoglykämien,
- 2) Bewertung der Therapiebedürftigkeit basierend auf dem HbA1c-Wert bei Studienbeginn.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1) Berücksichtigung der Daten zu schweren Hypoglykämien</b></p> <p>Das IQWiG vermerkt auf Seite 62 unten: „Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlehydraten gegeben wäre.“</p> <p>Daten zu diesem Endpunkt werden daher vom IQWiG in der Regel nicht betrachtet bzw. in diesem konkreten Fall nur über die Operationalisierung als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Dies ist aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar, da im Rahmen der Nutzenbewertung patientenrelevante Endpunkte betrachtet werden sollen. Wenn ein schwer unterzuckerter Diabetiker sich aus dieser Notsituation nicht mehr selbst helfen kann und auf Fremdhilfe angewiesen ist, ist es aus Patientensicht irrelevant, ob der potentiell lebensbedrohliche Zustand über einen Laien mit oraler Gabe von Kohlehydraten abgewendet werden kann oder durch einen Arzt z.B. mit Hilfe eine intravenösen Glukosegabe.</p> <p>Sowohl die europäische Zulassungsbehörde (1) als auch die Nationalen Versorgungsleitlinien (NVL) (2) definieren die schwere Hypoglykämie als eine Situation, in der Fremdhilfe erforderlich ist. Dies ist hier gegeben.</p> <p>Auch wenn die NVL im weiteren Verlauf des Textes darauf hinweist, dass es die Möglichkeit gibt, die klinische Diagnose eindeutiger zu stel-</p>	<p>In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien in der Studie Harmony 3 schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA)<sup>39</sup>, 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. Aus dem Studienbericht ist jedoch ersichtlich, dass die einzige in der Studie aufgetretene schwere Hypoglykämie ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war und somit per Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses davon auszugehen ist, dass es sich bei der notwendigen Fremdhilfe um medizinische Hilfe handelte. Aus diesem Grunde ist davon auszugehen, dass eine adäquate Operationalisierung vorliegt, die für die Bewertung herangezogen wird.</p> <p>In der Studie HARMONY 3 trat für den Zeitraum bis Woche 164 insgesamt eine schwere Hypoglykämie (unter Glimepirid + Metformin) auf, im Albiglutid-Arm trat keine schwere Hypoglykämie auf. Der Unterschied ist</p>

<sup>39</sup> 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>len, ist es nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG die auf diese Weise operationalisierten Daten zu diesem Endpunkt, der nach üblichen nationalen und internationalen Standards definiert ist, ablehnt. Wenn man der Kritik des IQWiG grundsätzlich folgen würde, wäre es zielgerichteter, über eine entsprechende Darstellung des (ggf. höheren) Verzerrungspotentials für diesen speziellen Endpunkt zu argumentieren, anstatt die verfügbaren Daten zum Endpunkt in seiner ursprünglichen Definition gänzlich abzulehnen.</p>	<p>nicht statistisch signifikant. Ein größerer oder geringerer Schaden für Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist damit nicht belegt.</p>
<p><b>2) Bewertung der Therapiebedürftigkeit basierend auf dem HbA1c-Wert bei Studienbeginn</b></p> <p>Das IQWiG führt auf Seite 28 des Bewertungsberichts an: „Der HbA1c-Wert lag in beiden Studienarmen zum Studienbeginn im Mittel bei 8,1% und bei etwa 50% der Patienten zu Studienbeginn unter 8,0%. Dabei bleibt unklar, ob vor dem Hintergrund der heutigen Erkenntnis für alle eingeschlossenen Patienten von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden kann.“</p> <p>Die NVL (2), die im November 2014 aktualisiert wurde, definiert den HbA1c-Zielkorridor zur Primärprävention von Folgekomplikationen im Bereich von 6,5 % bis 7,5 % (48 bis 58 mmol/mol). Die Leitlinie führt zu diesem Thema auf Seite 25 weiter aus: „„Zielwerte“ bzw. „Zielkorridore“ informieren den Arzt, die diabetologisch geschulte Fachkraft und den Patienten über einen im Regelfall medizinisch optimalen Wert bzw. Wertkorridor.“</p> <p>Auch wenn der zwischen Arzt und Patient individuell festgelegte Zielwert ein anderer sein kann (und dies ist am Ende auch in vielen anderen Indikationen wie beim Bluthochdruck oder der Dyslipidämie der Fall), liegt für diesen Zielkorridor laut Leitlinien eine starke Empfehlung aufgrund der vorliegenden Evidenz vor. Dieser sollte damit auch Grund-</p>	<p>Die Endpunkte schwere Hypoglykämien sowie symptomatische Hypoglykämien werden jedoch 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. Es ist daher nicht anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen den hypoglykämischen Ereignissen beider Studienarme bei gleichzeitig identischer (oder stärkerer) Blutzuckerkontrolle unter Albiglutid (ab Woche 24) allein durch die beschriebene Glimepirid Anwendung erklärt werden können.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lage der Bewertung sein. Es ist damit klarzustellen, dass der HbA1c-Bereich, bei denen sich das Einschlusskriterium der Studie (HbA1c-Wert von 7,0-10,0%) und das obere Ende des Zielkorridors überlappen, damit nur von 7,0% bis 7,5% reicht.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung weist die Studie HARMONY 3 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, die sich insbesondere hinsichtlich der Bewertung der Vermeidung von (nicht schweren) Hypoglykämien ergeben könnten, rechtfertigen jedoch aufgrund der methodischen Güte der Studie in Verbindung mit den übereinstimmenden HbA1c-Verläufen in beiden Behandlungsarmen, nicht eine Herabstufung auf einen Anhaltspunkt, so dass hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf). Accessed 2015/01/20.
2. Nationale VersorgungsLeitlinie, Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung 2014. <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>. Accessed 2015/01/20/.

### 5.3 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH

Datum	21.01.2015
Stellungnahme zu	Albiglutid – Eperzan <sup>®</sup> , Nr. 268, A14-36, Version 1.0, 23.12.2014
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i> <i>Johnson &amp; Johnson Platz 1</i> <i>41470 Neuss</i>  Dr. Natalie Peters

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Vorbemerkung</b></p> <p>Janssen-Cilag hat in dem Indikationsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 den SGLT2-Inhibitor Canagliflozin entwickelt, der derzeit als Fixkombination (Handelsname Vokanamet<sup>®</sup>) im deutschen Markt verfügbar ist (zugelassen am 23.04.2014). Vor diesem Hintergrund sieht sich Janssen-Cilag als berechtigt zur Stellungnahme in dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Albiglutid und nimmt wie folgt Stellung.</p> <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Albiglutid (Handelsname Eperzan<sup>®</sup>) ist für die Verbesserung der Blutzuckereinstellung bei Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zugelassen als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird und als Add-on-Therapie in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken [1]. Die empfohlene Dosis beträgt 30 mg Albiglutid einmal wöchentlich subkutan für die Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin. Die Dosis kann abhängig vom individuellen Ansprechen des Blutzuckers auf 50 mg einmal wöchentlich erhöht werden [1].</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kommt in seiner Nutzenbewertung des Wirkstoffs Albiglutid zu dem Ergebnis, dass es einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatz-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nutzen in der Therapie mit Albiglutid plus Metformin und demzufolge auch eine Patientengruppen gibt, für die sich ein therapeutisch bedeutender Zusatznutzen ableiten lässt [2]. Wir nehmen zu dem Punkt <b>Konsequenz für den Studieneinschluss und die Bewertung von Albiglutid in der Kombination mit Metformin</b> wie folgt Stellung:</p> <p>Das IQWiG vertritt die Auffassung, dass die Studie HARMONY3 in den beiden relevanten Studienarmen (Albiglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin) als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens für Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) zu betrachten ist [2]. Zuvor wird allerdings ausgeführt, dass aufgrund des in dieser Studie verwendeten Glimepirid-Titrationsschemas (Einstiegsdosierung 2 mg und einmalige Dosisanpassung auf 4 mg unter Auslassung von 1, 3, 5 und 6 mg) Unsicherheiten bestehen, die für die Hypoglykämie-Endpunkte dazu führen, dass diese als potenziell hoch verzerrt betrachtet werden [2].</p> <p>Diese Vorgehensweise ist aus Sicht von Janssen-Cilag insbesondere im Vergleich zu den Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Canagliflozin und Canagliflozin/Metformin FDC (Beschluss noch ausstehend, für 05. Februar 2015 erwartet) inkonsistent und nicht nachvollziehbar [3]. In seinen Nutzenbewertungen zu Canagliflozin und Canagliflozin/Metformin FDC hat das IQWiG die relevante Studie DIA3009 von Canagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Glimepirid in Kombination mit Metformin jeweils als nicht geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens angesehen [4, 5]. Dort hat das IQWiG unter anderem festgehalten, dass für den wesentlichen Endpunkt Hypoglykämien der zeitliche Verlauf ihres Auftretens mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung korrespondiere. Es wird dort jeweils angemerkt, dass durch die strikten Vorgaben bei der Wahl der Dosierung der HbA<sub>1c</sub>-Wert bei den Patienten im Glimepirid-Arm zu Studienbeginn vergleichsweise stark</p>	<p>Die Endpunkte schwere Hypoglykämien sowie symptomatische Hypoglykämien werden jedoch 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-HbA<sub>1c</sub> 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. Es ist daher nicht anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen den hypoglykämischen Ereignissen beider Studienarme bei gleichzeitig identischer (oder stärkerer) Blutzuckerkontrolle unter Albiglutid (ab Woche 24) allein durch die beschriebene Glimepirid Anwendung erklärt werden können.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung weist die Studie HARMONY 3 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft</p>

Allgemeine Anmerkung

absank [4, 5]. Dies führte in beiden Fällen zur Nichtanerkennung der Studie, weil die Hypoglykämieverläufe als nicht mehr interpretierbar angesehen wurden.

Es ist nun allerdings auffällig, dass die HbA<sub>1c</sub>-Verläufe in den Glimpepid-Armen in der HARMONY3-Studie und der DIA3009 sehr ähnlich ausfallen (s. Abbildung 1 zur HARMONY3-Studie und Abbildung 2 zur DIA3009-Studie).

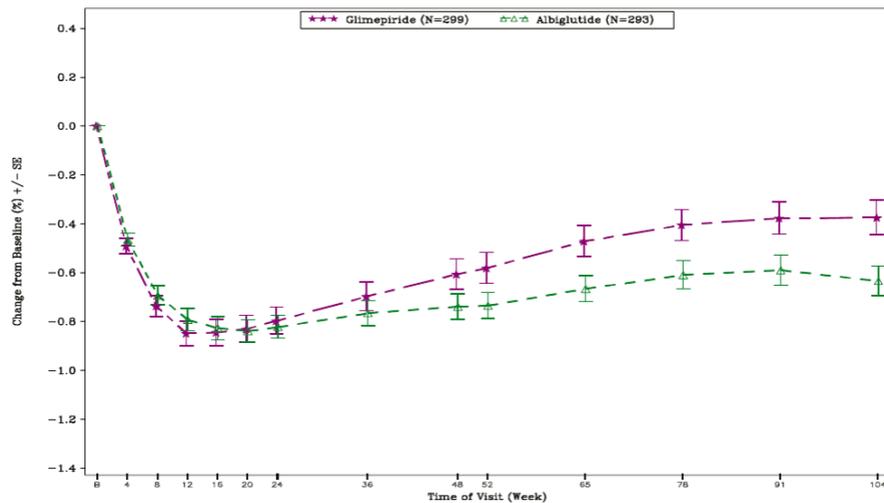


Abbildung 1: Veränderung des HbA<sub>1c</sub> (%) zur Baseline bis Woche 104 (intend to treat population LOCF) [2]

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

der Studie, die sich insbesondere hinsichtlich der Bewertung der Vermeidung von (nicht schweren) Hypoglykämien ergeben könnten, rechtfertigen jedoch aufgrund der methodischen Güte der Studie in Verbindung mit den übereinstimmenden HbA<sub>1c</sub>-Verläufen in beiden Behandlungsarmen, nicht eine Herabstufung auf einen Anhaltspunkt, so dass hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

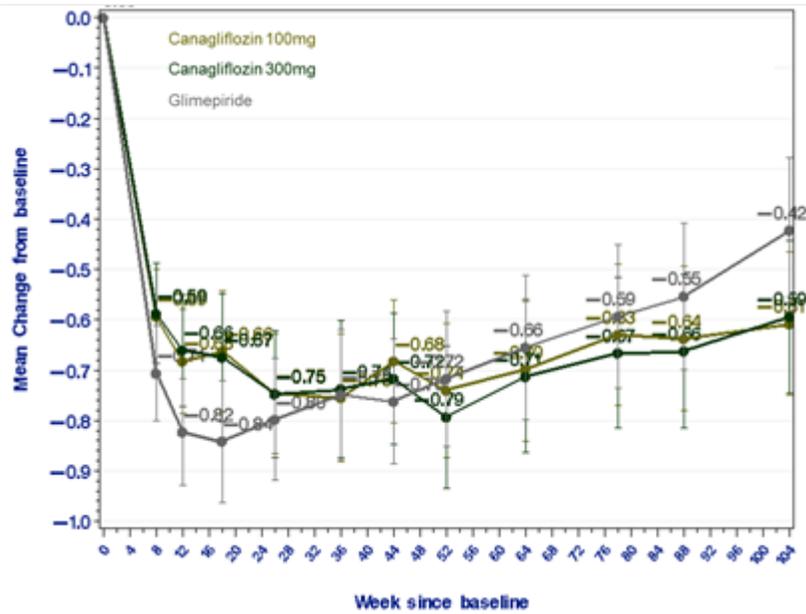


Abbildung 2: Verlauf des HbA<sub>1c</sub>-Wertes (Mittelwerte) über die Dauer der Studie (DIA3009, deutsche Zielpopulation, ohne Länder mit einer 8 mg Glimperid Zulassung); LOCF [6]

Vergleicht man die HbA<sub>1c</sub>-Verläufe unter Glimperid in diesen beiden Studien, so zeigt sich sowohl in der Studie HARMONY3 (Albiglutid + Metformin vs. Glimperid + Metformin) als auch in der Studie DIA3009 (Canagliflozin + Metformin vs. Glimperid + Metformin) eine Verbesserung des HbA<sub>1c</sub> im Glimperid-Arm bis zu Woche 12 in HARMONY3 und Woche 18 in DIA3009 von jeweils ca. -0,85% ab Baseline [6]. Auch in dem Verfahren zu Saxagliptin + Metformin, in dem der Sulfonylharnstoff Glipizid verwendet wurde (D1680C00001), zeigte sich in

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den ersten 18 Wochen eine HbA<sub>1c</sub>-Reduktion von ca. 0,85%. Diese Studie wurde vom G-BA zur Nutzenbewertung akzeptiert [6]. Dies macht deutlich, dass die in all diesen Studien zu beobachtende rasche HbA<sub>1c</sub>-Reduktion unter Sulfonylharnstoffen wirkstoffimmanent ist und nicht im Zusammenhang mit dem jeweils angewendeten Titrations- bzw. Anwendungsschema steht. Damit erklärt sich auch die identische Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes in den ersten Studienwochen unter diesen unterschiedlichen Anwendungsschemata. Es lässt sich damit aber auch nicht mehr die Aussage machen, dass das Titrations- bzw. Anwendungsschema Einfluss auf die Interpretierbarkeit des Verlaufs von Hypoglykämien hat.</p> <p>In der Konsequenz heißt dies: Ist in der Studie HARMONY3 angesichts des verwendeten Anwendungsschemas von Glimepirid und des sich daraus ergebenden HbA<sub>1c</sub>-Verlaufs eine Interpretierbarkeit des Hypoglykämieverlaufs und darauf basierend eine Ableitbarkeit des Zusatznutzens gegeben, so hätte dies eigentlich auch schon bei der Studie DIA3009 (Nutzenbewertungen Canagliflozin und Canagliflozin/Metformin FDC) der Fall sein müssen. Analog sei auch auf die Ausführungen von Janssen-Cilag zur Studie D1680C00001 (Nutzenbewertung Saxagliptin) verwiesen [6].</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. *Fachinformation Eperzan (Albiglutid) 30/50mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung*. September 2014 [Access date 19.01.2015]; Available from: <http://www.fachinfo.de>.
2. IQWiG. *Nutzenbewertung Albiglutid*. 2015 [Access date 19.01.2015]; Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/140/#tab/nutzenbewertung>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe 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 - Canagliflozin vom 4. September 2014*. 2014 [Access date 19.01.2015]; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2937/2014-09-04\\_AM-RL-XII\\_Canagliflozin\\_2014-03-15-D-101\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2937/2014-09-04_AM-RL-XII_Canagliflozin_2014-03-15-D-101_TrG.pdf).
4. IQWiG. *Nutzenbewertung Canagliflozin*. 2014a [Access date 19.01.2015]; Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/105/#tab/nutzenbewertung>.
5. IQWiG. *Addendum zum Auftrag A14-12 (Canagliflozin)*. 2014b [Access date 19.01.2015]; Available from: [https://www.iqwig.de/download/A14-24\\_Addendum-zum-Auftrag-A14-12\\_Canagliflozin.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-24_Addendum-zum-Auftrag-A14-12_Canagliflozin.pdf).
6. Janssen-Cilag GmbH, *Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stellungnahme zu Canagliflozin/Metformin FDC Vokanamet*. 08.12.2014.

#### 5.4 Stellungnahme Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Datum	20.01.2015
Stellungnahme zu	Albiglutid / Eperzan®
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. Oliver Schnell Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg <a href="mailto:oliver.schnell@lrz.uni-muenchen.de">oliver.schnell@lrz.uni-muenchen.de</a></p> <p>Prof. Dr. Hellmut Mehnert Ehrevorsitzender Dachverband Endokrinologie/Diabetologie und Ehrevorsitzender Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg</p> <p>Prof. Dr. Rüdiger Landgraf Deutsche Diabetes-Stiftung Staffelseestr. 6 81477 München</p> <p>Priv.-Doz. Dr. Martin Füchtenbusch Internist – Endokrinologie und Diabetologie Diabeteszentrum am Marienplatz, München und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München</p> <p>Priv.-Doz. Dr. Michael Hummel Diabetologische Schwerpunktpraxis Rosenheim und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München</p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kommt in seiner Nutzenbewertung A14-36 vom 23.12.2014 zu dem Schluss, dass ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen der Kombination Albiglutid/Metformin im Vergleich zu Glimepirid/Metformin gegeben ist. Die Unterzeichner der vorliegenden Stellungnahme gehen davon aus, dass aus den Ergebnissen der Studie HARMONY 3 [1] ein beträchtlicher Zusatznutzen abzuleiten ist. Daher kann der Argumentation des IQWiG nicht in allen Punkten gefolgt werden.</p>	
<p><b>1. Dosis-Titrierung, Verlauf von HbA1c und Hypoglykämien</b></p> <p>Der zeitliche Verlauf der HbA1c-Werte in HARMONY 3 zeigt bis ca. Woche 24 einen nahezu identischen Rückgang vom Ausgangswert in beiden Studienarmen (Albiglutid/Metformin vs. Glimepirid/Metformin) [1]. Ab Woche 24 ist die HbA1c-Reduktion im Albiglutid-Arm stärker ausgeprägt. Dennoch traten im gesamten Verlauf, auch nach Woche 24, im Albiglutid-Arm deutlich weniger Hypoglykämien auf [1]. Dies stellt auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung fest.</p> <p>Trotzdem führen die IQWiG-Autoren an, möglicherweise sei der zeitliche Verlauf von Hypoglykämien und HbA1c im Glimepirid-Arm zumindest zum Teil auf das zwar zulassungskonforme, aber eingeschränkte Titrierungsschema zurückzuführen. Ein Einfluss auf die Ergebnisse sei nicht auszuschließen.</p>	<p>Hinsichtlich der nicht schweren Hypoglykämien wurden die Ergebnisse der Endpunkte zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik wie auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (<math>\leq 54</math> mg/dl bzw. <math>\leq 70</math> mg/dl) beinhaltet. Obwohl ein Blutzuckergrenzwert von <math>\leq 54</math> mg eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz besitzt, werden auch die Ergebnisse mit einem normnahen Blutzuckergrenzwert von <math>\leq 70</math> mg/dl betrachtet. Dies begründet sich darin, dass Analysen zum Blutzuckergrenzwert von <math>\leq 70</math> mg/dl in der Studie a priori geplant waren, diejenigen zum Blutzuckergrenzwert <math>\leq 54</math> mg/dl nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden. Zudem liegen für die Operationalisierung zum Blutzuckergrenzwert <math>\leq 54</math> mg/dl ausschließlich für den kürzeren Zeitraum (alle Patienten haben mindestens Woche 104 erreicht) Auswertungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt symptomatische, durch ein Blutzuckermessung Wert</p>

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies darf bezweifelt werden. Die unter der Anwendung von Glimepirid beobachteten Verläufe von HbA1c und Hypoglykämien entsprechen denjenigen, die aus anderen Studien und Nutzenbewertungsverfahren bekannt sind [2, 3]. Nichts spricht dafür, in der aktuellen Nutzenbewertung das Titrationsschema für den zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien verantwortlich zu machen.</p>	<p>von <math>\leq 54</math> mg/dl bestätigte Hypoglykämien<sup>40</sup> zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Albiglutid in Kombination mit Metformin (3 (1,0 %) vs. 24 (7,8 %); RR = 0,13, 95 %-KI [0,04; 0,42], <math>p &lt; 0,001</math><sup>13</sup>).</p> <p>Unter Albiglutid in Kombination mit Metformin traten über den Zeitraum bis 164 Wochen weniger symptomatische, durch ein Blutzuckermessung mit einem Wert von <math>\leq 70</math> mg/dl bestätigte Hypoglykämien<sup>41</sup> auf als unter Glimepirid in Kombination mit Metformin (12 (4,0 %) vs. 66 (21,5 %); RR = 0,18, 95 %-KI [0,10; 0,33]<sup>42</sup>, <math>p &lt; 0,001</math><sup>43</sup>)).</p> <p>Im zeitlichen Verlauf der nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien (vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellt bis Woche 104) zeigt sich eine deutliche Häufung der Hypoglykämien im Glimepiridarm zu Studienbeginn. Auch über den gesamten Studienverlauf trat auf niedrigerem Niveau eine höhere Anzahl von Hypoglykämien im Glimepiridarm als im Albiglutidarm auf.</p> <p>Die Verläufe des HbA1c-Werts erscheinen in den beiden Behandlungsgruppen nahezu identisch mit einer maximalen Senkung um ca. 0,8 Prozentpunkte zum Zeitpunkt 16 Wochen. Ab Woche 24 zeigt sich sogar eine stärkere Senkung des HbA1c-Wertes durch Albiglutid als durch Glimepirid. Die Ergebnisse zu Hypoglykämien sind daher nicht allein auf die Art der Glimepirid-Anwendung zurückzuführen und daher, mit bestehenden Unsicherheiten, interpretierbar.</p>

<sup>40</sup> Post-hoc durchgeführte Analyse

<sup>41</sup> A priori geplante Analyse

<sup>42</sup> Eigene Berechnung des IQWiG von Effektschätzer und Konfidenzintervall, Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014.

<sup>43</sup> Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014.

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt nicht schwere Hypoglykämien ein geringerer Schaden von Albiglutid (in Kombination mit Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin). Die Endpunkte schwere Hypoglykämien sowie symptomatische Hypoglykämien werden jedoch 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. Es ist daher nicht anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen den hypoglykämischen Ereignissen beider Studienarme bei gleichzeitig identischer (oder stärkerer) Blutzuckerkontrolle unter Albiglutid (ab Woche 24) allein durch die beschriebene Glimepirid Anwendung erklärt werden können.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung weist die Studie HARMONY 3 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, die sich insbesondere hinsichtlich der Bewertung der Vermeidung von (nicht schweren) Hypoglykämien ergeben könnten, rechtfertigen jedoch aufgrund der methodischen Güte der Studie in Verbin-</p>

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dung mit den übereinstimmenden HbA1c-Verläufen in beiden Behandlungsarmen, nicht eine Herabstufung auf einen Anhaltspunkt, so dass hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.
<p><b>2. Bewertung der Nebenwirkungen</b></p> <p>Das IQWiG sieht mit Blick auf die Endpunktkategorie „symptomatische Hypoglykämien“ zugunsten der Kombination Albiglutid/Metformin einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von beträchtlichem Ausmaß. Dass insgesamt dennoch nur ein geringer Zusatznutzen anerkannt wird, begründet das IQWiG mit den nur bei der Anwendung von Albiglutid vereinzelt auftretenden lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle. Bei der Abwägung der unerwünschten Nebeneffekte beider Therapien kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass ein geringer Zusatznutzen zugunsten von Albiglutid/Metformin verbleibt. Nach unserer Überzeugung ist der Vorteil zugunsten von Albiglutid/Metformin stärker ausgeprägt.</p> <p>Zum einen sind die Reaktionen an der Injektionsstelle reversibel, überwiegend mild ausgeprägt und führen nur in 2 % der Fälle zum Abbruch der Therapie [1, 4]. Zum anderen spielt das Hypoglykämie-Risiko eine zentrale Rolle für die Therapiesicherheit. Zahlreiche Publikationen bescheinigen den Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko – darunter ein systematischer Review über 216 Studien [5-8]. Die Therapie mit Insulin und/oder</p>	In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich ein geringer Zusatznutzen von Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff). Dieser ist begründet in der Vermeidung von nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien. Dem gegenüber steht zwar ein größerer Schaden hinsichtlich der Reaktionen an der Einstichstelle, welcher jedoch nach Abwägung der jeweiligen klinischen Relevanz (symptomatische Hypoglykämien vs. Reaktionen an der Einstichstelle) eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht rechtfertigt.

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sulfonylharnstoffen zählt zu den drei führenden Ursachen für Notfall-Einweisungen [9]. Schwere Hypoglykämien sind mit einem deutlichen Anstieg des Risikos für größere makrovaskuläre und mikrovaskuläre Komplikationen, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache sowie Demenz assoziiert [10-12]. Dem steht das deutlich niedrigere Hypoglykämie-Risiko unter der Therapie mit Albiglutid gegenüber, das mit Blick auf die gute glykämische Kontrolle (siehe oben „Dosis-Titrierung, Verlauf von HbA1c und Hypoglykämien“) besonders ins Gewicht fällt. Alles in allem ist hier ein eindeutiger Zusatznutzen abzuleiten. Ein beträchtlicher Vorteil (weniger Hypoglykämien als die wesentlichste schwerwiegende akute Komplikation einer antidiabetischen Therapie!) lässt sich nicht mit den Patienten zwar irritierenden aber relativ selten auftretenden lokalen Nebenwirkung „neutralisieren“!</p>	
<p><b>3. Gewichtsveränderungen</b></p> <p>Gewichtsveränderungen unter Blutzucker-senkender Behandlung stuft das IQWiG nicht als patientenrelevanten Endpunkt ein und verweist auf die Nutzenbewertung A12-16 [13]: Demnach, so die IQWiG-Autoren, könnten Blutzucker-senkende Therapien das Gewicht per se und unabhängig von sonstigen substanzspezifischen Effekten beeinflussen, da sinkende Blutglukose-Konzentrationen mit einer Reduktion des Energieverlusts durch Glukosurie verbunden seien. Darüber hinaus sei unklar, ob für Patienten mit Typ-2- Diabetes mellitus eine Gewichtsreduktion in „normale“ Bereiche überhaupt mit einer Reduktion des Risikos für Folgeerkrankungen verbunden ist.</p>	<p>Es wurde in der Harmony 3 Studie eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = 2,37, 95 %-KI [-3,03; -1,71], p &lt;0,0001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion von Albiglutid im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.</p> <p>Langzeitdaten zum Gesamtüberleben (oder zur kardiovaskulären Sicherheit) liegen für Albiglutid (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.</p> <p>Es liegen insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen</p>

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dieser Argumentation ist zu widersprechen. Wäre Gewichtszunahme tatsächlich auf eine Verminderung der Glukosurie bei sich verbessernder Stoffwechsellage zurückzuführen, müssten alle Therapieansätze in gleicher Weise zu einer Zunahme des Körpergewichts führen. Das ist jedoch nicht der Fall.</p> <p>Darüber hinaus gehen von einer Reduktion des Körpergewichts generell signifikant positive Auswirkungen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren aus. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes führt bereits moderater Gewichtsverlust zu einer signifikanten Verbesserung der Blutzucker-Einstellung, des Blutdrucks, der Triglyzeride und des HDL-Cholesterins [14, 15]. Insofern ist auch die unter Albiglutid beobachtete Gewichtsreduktion als Zusatznutzen zu werten.</p>	Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.
Zusammenfassend plädieren die Unterzeichner dafür, der Kombination Albiglutid/Metformin einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich mit Glimperid/Metformin zuzusprechen	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

Ahren, B., et al., HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care*, 2014. 37(8): p. 2141-8.

IQWiG-Berichte - Nr. 225. Canagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 12.6.2014. Verfügbar unter [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-472/2014-06-12\\_Nutzenbewertung%20IQWiG\\_Canagliflozin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-472/2014-06-12_Nutzenbewertung%20IQWiG_Canagliflozin.pdf) (zuletzt aufgerufen am 13.1.2015).

IQWiG-Berichte - Nr. 254. Empagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 13.11.2014. Verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/130/#tab/nutzenbewertung> (zuletzt aufgerufen am 13.1.2015)

Fachinformation Eperzan, Stand: September 2014.

Bolen, S., et al., Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 2007. 147(6): p. 386-99.

Briscoe, V.J. and S.N. Davis, Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. *Clin Diabetes*, 2006. 24: p. 115-121.

Gabriely, I. and H. Shamon, Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. *Cleve Clin J Med*, 2004. 71(4): p. 335-42.

Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998. 352(9131): p. 854-65.

Budnitz, D.S., et al., Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*, 2011. 365(21): p. 2002-12.

Zoungas, S., et al., Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*, 2010. 363(15): p. 1410-8.

Whitmer, R.A., et al., Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2009. 301(15): p. 1565-72.

Yaffe, K., et al., Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*, 2013. 173(14): p. 1300-6.

IQWiG-Berichte – Nr. 152. Saxagliptin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 13.02.2013. Verfügbar unter [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-175/2013-02-13\\_A12-16\\_Saxagliptin-Metformin\\_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-175/2013-02-13_A12-16_Saxagliptin-Metformin_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf) (zuletzt aufgerufen am 15. Januar 2015)

Wing, R.R., et al., Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2011. 34(7): p. 1481-6.

Tobias, D.K., et al., Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2014. 370(3): p. 233-44.

## 5.5 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	08. Dezember 2014
Stellungnahme zu	<b>Albiglutid (Eperzan®)</b> IQWiG-Berichte – Nr. 268, Auftrag A14-36, Version 1.0, Stand: 23.12.2014
Stellungnahme von	<b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</b> Bingerstr. 173 55216 Ingelheim am Rhein

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.33ff	<p><b>Berücksichtigung des patientenrelevanten Endpunktes „Gewichtsveränderung“</b></p> <p>Der pU hatte in seinem Dossier die klinische Relevanz einer Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Patienten mit T2DM erläutert (M4B, S. 50) und auf Basis der präsentierten Vorteile von Albiglutid gegenüber der ZVT Glimepirid (M4B, S. 108ff, (GlaxoSmithKline, 2014)) einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gefordert (M4B, S. 347). Abweichend vom Vorgehen des pU wurde vom IQWiG für die vorliegende Bewertung der Endpunkt Gewicht nur ergänzend dargestellt und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (IQWiG, 2014).</p> <p>Die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) wie auch die NVL weisen auf die Bedeutung der Vermeidung einer Gewichtszunahme bei Typ-2-Diabetikern hin (AkdÄ, 2009, Bundesärztekammer et al., 2013, Matthaei et al., 2009).</p> <p>In den Therapieempfehlungen der AKdÄ wird die Vermeidung der Gewichtszunahme als Maßnahme zur Prävention makrovaskulärer Erkrankungen aufgeführt, die Gewichtsneutralität als günstige Eigenschaft und eine Gewichtszunahme neben Hypoglykämien als unerwünschte Wirkung bezeichnet (AkdÄ, 2009). Auch in der evidenzbasierten Leitlinie der DDG wird eine Gewichtsneutralität oder -abnahme als Vorteil und eine Gewichtszunahme als Nachteil der Diabetes-Therapien beschrieben. Weiter wird ausgeführt, dass eine Blutzuckerzielwert-nahe Einstellung nur dann</p>	<p>Es wurde in der Studie Harmony 3 eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = 2,37, 95 %-KI [-3,03; -1,71], p &lt;0,0001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.</p> <p>Langzeitdaten zum Gesamtüberleben (oder zur kardiovaskulären Sicherheit) liegen für Albiglutid (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.</p> <p>Es liegen 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.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>angestrebt werden soll, wenn sie nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht (Matthaei et al., 2009). In den Praxisempfehlungen der DDG wird die Erreichung eines HbA1c-Ziels &lt;6,5% unter Vermeidung von Hypoglykämien und ausgeprägter Gewichtszunahme als primäres Therapieziel aufgeführt und ausgeführt, dass bei Übergewicht, das bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten vorliegt, eine Gewichtsreduktion anzustreben ist (Matthaei et al., 2011).</p> <p>In der NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes wird eine Gewichtszunahme als Schaden dargestellt und eine Gewichtszunahme als häufige unerwünschte Nebenwirkung bezeichnet. Darüber hinaus wird darin eine Gewichtsreduktion &gt;5% (bei Patienten mit einem BMI &gt;27 und ≤35 kg/m<sup>2</sup> bei Baseline) und &gt;10% (BMI &gt;35 kg/m<sup>2</sup> bei Baseline) als Therapieziel zur Verbesserung der Stoffwechselsituation empfohlen (Bundesärztekammer et al., 2013).</p> <p>Nach Auffassung von BI sind eine Körpergewichtszunahme als unerwünschte Nebenwirkung und eine Beibehaltung oder gar Reduktion des Körpergewichts in Hinblick auf die Vermeidung makrovaskulärer Ereignisse bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern patientenrelevant und deswegen für die Nutzenbewertung von Albiglutid zu berücksichtigen.</p>	

## Literaturverzeichnis

AKDÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus.

BUNDESÄRZTEKAMMER, KASSENÄRZTLICHE, B. & ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN, F. 2013. *RE: Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung: Version 3.*

GLAXOSMITHKLINE 2014. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Albiglutid (Eperzan®) Modul 4 B: Typ 2 Diabetes Add-on Kombinationstherapie mit Metformin.

IQWiG. 2014. *RE: Albiglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.*

MATTHAEI, S., BIERWIRTH, R., FRITSCHKE, A. & AL., E. 2011. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft - Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie*, 2011, 131-136.

MATTHAEI, S., BIERWIRTH, R., FRITSCHKE, A., HÄRING, H.-U., JOOST, H. G., KELLERER, M., KLOOS, C., KUNT, T., M, N., SCHERNTHANER, G., SIEGEL, E. & THIENEL, F. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie*, 4

32-64.

## 5.6 Stellungnahme des Bundesverbands niedergelassener Diabetologen e.V.

Datum	27.11.2014
Stellungnahme zu	<b>Stellungnahme - Albiglutid - 2014-10-01-D-132</b>
Stellungnahme von	<i>Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kommt in seiner Nutzenbewertung A14-36 vom 23.12.2014 zu dem Schluss, dass ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen der Kombination Albiglutid/Metformin im Vergleich zu Glimепирид/Metformin gegeben ist. Die Unterzeichner der vorliegenden Stellungnahme gehen davon aus, dass aus den Ergebnissen der Studie HARMONY 3 [1] ein beträchtlicher Zusatznutzen abzuleiten ist. Daher kann der Argumentation des IQWiG nicht in allen Punkten gefolgt werden.</p> <p>1.</p> <p>Dosis-Titrierung, Verlauf von HbA1c und Hypoglykämien</p> <p>Der zeitliche Verlauf der HbA1c-Werte in HARMONY 3 zeigt bis ca. Woche 24 einen nahezu identischen Rückgang vom Ausgangswert in beiden Studienarmen (Albiglutid/Metformin vs. Glimепирид/Metformin) [1]. Ab Woche 24 ist die HbA1c-Reduktion im Albiglutid-Arm stärker ausgeprägt. Dennoch traten im gesamten Verlauf, auch nach Woche 24, im Albiglutid-Arm deutlich weniger Hypoglykämien auf [1]. Dies stellt auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung fest.</p> <p>Trotzdem führen die IQWiG-Autoren an, möglicherweise sei der zeitliche Verlauf von Hypoglykämien und HbA1c im Glimепирид-Arm zumindest zum Teil auf das zwar zulassungskonforme, aber eingeschränkte Titrierungsschema zurückzuführen. Ein Einfluss</p>	<p>Hinsichtlich der nicht schweren Hypoglykämien wurden die Ergebnisse der Endpunkte zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik wie auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (<math>\leq 54</math> mg/dl bzw. <math>\leq 70</math> mg/dl) beinhaltet. Obwohl ein Blutzuckergrenzwert von <math>\leq 54</math> mg eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz besitzt, werden auch die Ergebnisse mit einem normnahen Blutzuckergrenzwert von <math>\leq 70</math> mg/dl betrachtet. Dies begründet sich darin, dass Analysen zum Blutzuckergrenzwert von <math>\leq 70</math> mg/dl in der Studie a priori geplant waren, diejenigen zum Blutzuckergrenzwert <math>\leq 54</math> mg/dl nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden. Zudem liegen für die Operationalisierung zum Blutzuckergrenzwert <math>\leq 54</math> mg/dl ausschließlich für den kürzeren Zeitraum (alle Patienten haben mindestens Woche 104 erreicht) Auswertungen vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf die Ergebnisse sei nicht auszuschließen.</p> <p>Dies darf bezweifelt werden. Die unter der Anwendung von Glimepirid beobachteten Verläufe von HbA1c und Hypoglykämien entsprechen denjenigen, die aus anderen Studien und Nutzenbewertungsverfahren bekannt sind [2, 3]. Nichts spricht dafür, in der aktuellen Nutzenbewertung das Titrationsschema für den zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien verantwortlich zu machen.</p> <p>2.</p> <p>Bewertung der Nebenwirkungen</p> <p>Das IQWiG sieht mit Blick auf die Endpunktkategorie „symptomatische Hypoglykämien“ zugunsten der Kombination Albiglutid/Metformin einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von beträchtlichem Ausmaß. Dass insgesamt dennoch nur ein geringer Zusatznutzen anerkannt wird, begründet das IQWiG mit den nur bei der Anwendung von Albiglutid vereinzelt auftretenden lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle. Bei der Abwägung der unerwünschten Nebeneffekte beider Therapien kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass ein geringer Zusatznutzen zugunsten von Albiglutid/Metformin verbleibt. Nach unserer Überzeugung ist der Vorteil zugunsten von Albiglutid/Metformin stärker ausge-</p>	<p>Für den Endpunkt symptomatische, durch ein Blutzuckermessung Wert von <math>\leq 54</math> mg/dl bestätigte Hypoglykämien<sup>44</sup> zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Albiglutid in Kombination mit Metformin (3 (1,0 %) vs. 24 (7,8 %); RR = 0,13, 95 %-KI [0,04; 0,42], <math>p &lt; 0,001^{13}</math>).</p> <p>Unter Albiglutid in Kombination mit Metformin traten über den Zeitraum bis 164 Wochen weniger symptomatische, durch ein Blutzuckermessung mit einem Wert von <math>\leq 70</math> mg/dl bestätigte Hypoglykämien<sup>45</sup> auf als unter Glimepirid in Kombination mit Metformin (12 (4,0 %) vs. 66 (21,5 %); RR = 0,18, 95 %-KI [0,10; 0,33]<sup>46</sup>, <math>p &lt; 0,001^{47}</math>)).</p> <p>Im zeitlichen Verlauf der nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien (vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellt bis Woche 104) zeigt sich eine deutliche Häufung der Hypoglykämien im Glimepiridarm zu Studienbeginn. Auch über den gesamten Studienverlauf trat auf niedrigerem Niveau eine höhere Anzahl von Hypoglykämien im Glimepiridarm als im Albiglutidarm auf.</p> <p>Die Verläufe des HbA1c-Werts erscheinen in den beiden Behandlungsgruppen nahezu identisch mit einer maximalen Senkung um ca. 0,8 Prozentpunkte zum Zeitpunkt 16 Wochen. Ab Woche 24 zeigt sich sogar eine stärkere Senkung des HbA1c-Wertes durch Albiglutid als durch Glimepirid. Die Ergebnisse zu Hypoglykämien sind daher nicht allein auf die Art der Glimepirid-Anwendung zurückzuführen und daher, mit be-</p>

<sup>44</sup> Post-hoc durchgeführte Analyse

<sup>45</sup> A priori geplante Analyse

<sup>46</sup> Eigene Berechnung des IQWiG von Effektschätzer und Konfidenzintervall, Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014.

<sup>47</sup> Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014.

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>prägt.</p> <p>Zum einen sind die Reaktionen an der Injektionsstelle reversibel, überwiegend mild ausgeprägt und führen nur in 2 % der Fälle zum Abbruch der Therapie [1, 4]. Zum anderen spielt das Hypoglykämie-Risiko eine zentrale Rolle für die Therapiesicherheit. Zahlreiche Publikationen bescheinigen den Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko – darunter ein systematischer Review über 216 Studien [5-8]. Die Therapie mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen zählt zu den drei führenden Ursachen für Notfall-Einweisungen [9]. Schwere Hypoglykämien sind mit einem deutlichen Anstieg des Risikos für größere makrovaskuläre und mikrovaskuläre Komplikationen, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache sowie Demenz assoziiert [10-12]. Dem steht das deutlich niedrigere Hypoglykämie-Risiko unter der Therapie mit Albiglutid gegenüber, das mit Blick auf die gute glykämische Kontrolle (siehe oben „Dosis-Titrierung, Verlauf von HbA1c und Hypoglykämien“) besonders ins Gewicht fällt. Alles in allem ist hier ein eindeutiger Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>3.</p> <p><b>Gewichtsveränderungen</b></p> <p>Gewichtsveränderungen unter Blutzucker-senkender Behandlung stuft das IQWiG nicht als patientenrelevanten Endpunkt ein und verweist auf die Nutzenbewertung A12-16 [13]: Demnach, so die IQWiG-Autoren, könnten Blutzucker-senkende Therapien das Gewicht per se und unabhängig von sonstigen substanzspezifi-</p>	<p>stehenden Unsicherheiten, interpretierbar.</p> <p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt nicht schwere Hypoglykämien ein geringerer Schaden von Albiglutid (in Kombination mit Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin).</p> <p>Mit der HARMONY 3-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase III Studie hoher Qualität und niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene vor.</p> <p>Die Endpunkte schwere Hypoglykämien sowie symptomatische Hypoglykämien werden jedoch 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. Es ist daher nicht anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen den hypoglykämischen Ereignissen beider Studienarme bei gleichzeitig identischer (oder stärkerer) Blutzuckerkontrolle unter Albiglutid (ab Woche 24) allein durch</p>

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schen Effekten beeinflussen, da sinkende Blutglukose-Konzentrationen mit einer Reduktion des Energieverlusts durch Glukosurie verbunden seien. Darüber hinaus sei unklar, ob für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Gewichtsreduktion in „normale“ Bereiche überhaupt mit einer Reduktion des Risikos für Folgeerkrankungen verbunden ist.</p> <p>Dieser Argumentation ist zu widersprechen. Wäre Gewichtszunahme tatsächlich auf eine Verminderung der Glukosurie bei sich verbessernder Stoffwechsellage zurückzuführen, müssten alle Therapieansätze in gleicher Weise zu einer Zunahme des Körpergewichts führen. Das ist jedoch nicht der Fall. Darüber hinaus gehen von einer Reduktion des Körpergewichts generell signifikant positive Auswirkungen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren aus. Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes führt bereits moderater Gewichtsverlust zu einer signifikanten Verbesserung der Blutzucker-Einstellung, des Blutdrucks, der Triglyzeride und des HDL-Cholesterins [14]. Insofern ist auch die unter Albiglutid beobachtete Gewichtsreduktion als Zusatznutzen zu werten.</p> <p>Zusammenfassend plädieren die Unterzeichner dafür, der Kombination Albiglutid/Metformin einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich mit Glimperid/Metformin zuzusprechen.</p>	<p>die beschriebene Glimperid Anwendung erklärt werden können.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung weist die Studie HARMONY 3 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, die sich insbesondere hinsichtlich der Bewertung der Vermeidung von (nicht schweren) Hypoglykämien ergeben könnten, rechtfertigen jedoch aufgrund der methodischen Güte der Studie in Verbindung mit den übereinstimmenden HbA1c-Verläufen in beiden Behandlungsarmen, nicht eine Herabstufung auf einen Anhaltspunkt, so dass hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Ahren, B., et al., *HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin*. Diabetes Care, 2014. 37(8): p. 2141-8.
2. IQWiG-Berichte - Nr. 225. Canagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 12.6.2014. Verfügbar unter [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-472/2014-06-12\\_Nutzenbewertung%20IQWiG\\_Canagliflozin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-472/2014-06-12_Nutzenbewertung%20IQWiG_Canagliflozin.pdf) (zuletzt aufgerufen am 13.1.2015).
3. IQWiG-Berichte - Nr. 254. Empagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 13.11.2014. Verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/130/#tab/nutzenbewertung> (zuletzt aufgerufen am 13.1.2015)
4. Fachinformation Eperzan, Stand: September 2014.
5. Bolen, S., et al., *Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus*. Ann Intern Med, 2007. 147(6): p. 386-99.
6. Briscoe, V.J. and S.N. Davis, *Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management*. Clin Diabetes, 2006. 24: p. 115-121.
7. Gabriely, I. and H. Shamon, *Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized*. Cleve Clin J Med, 2004. 71(4): p. 335-42.
8. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet, 1998. 352(9131): p. 854-65.
9. Budnitz, D.S., et al., *Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans*. N Engl J Med, 2011. 365(21): p. 2002-12.
10. Zoungas, S., et al., *Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death*. N Engl J Med, 2010. 363(15): p. 1410-8.
11. Whitmer, R.A., et al., *Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus*. JAMA, 2009. 301(15): p. 1565-72.
12. Yaffe, K., et al., *Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus*. JAMA Intern Med, 2013. 173(14): p. 1300-6.
13. IQWiG-Berichte – Nr. 152. Saxagliptin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 13.02.2013. Verfügbar unter [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-175/2013-02-13\\_A12-16\\_Saxagliptin-Metformin\\_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-175/2013-02-13_A12-16_Saxagliptin-Metformin_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf) (zuletzt aufgerufen am 15. Januar 2015)
14. Wing, R.R., et al., *Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2011. 34(7): p. 1481-6.

## 5.7 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	22.01.2015
Stellungnahme zu	Albiglutid Eperzan®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 58	<p><b><u>Zerebrale Morbidität (MedDRA SOC)</u></b></p> <p>Wir zitieren aus der Dossierbewertung (Hervorhebung durch uns):</p> <p><i>„... Die vorgeschlagene Operationalisierung anhand der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ ist in der vorliegenden Situation jedoch nicht adäquat. Die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ umfasst grundsätzlich Ereignisse, die die zerebralen Folgekomplikationen der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 abbilden können, wie insbesondere Schlaganfälle. <u>Daneben umfasst die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ auch eine Vielzahl andere Symptome des Nervensystems, die nicht von direktem Interesse für das vorliegende Krankheitsbild bzw. den Endpunkt zerebrale Morbidität sind, wie beispielsweise Migräne oder Krämpfe. (...)</u> Da Schlaganfälle in der vorliegenden Studie als eigener Endpunkt erfasst wurden, ist die zerebrale Morbidität über diesen adäquat erfasst. Eine alternative Operationalisierung über die SOC ist deutlich weniger spezifisch und wird daher abweichend vom pU nicht herangezogen (...). Die Erhebung der Schlaganfälle erfolgte im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse, der major adverse cardiac events (MACE)“.</i></p>	<p>Den Argumenten des Stellungnehmers wird insofern gefolgt, dass die Erhebung der Schlaganfälle im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse, der major adverse cardiac events (MACE) berücksichtigt wurde. Diese wurden durch ein zentrales Endpunkt-Evaluationskomitee verblindet adjudiziert Für die Endpunkte Schlaganfälle (alle, adjudiziert sowie nicht tödlich, adjudiziert) traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkungen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Wir schließen uns dieser Einschätzung an.</li><li>2. Von primärem Interesse für die vorliegende Fragestellung ist in der Tat nicht die zerebrale Morbidität, sondern die zerebrovaskuläre Morbidität. Dies sollte bereits in der Zielgrößenbezeichnung zum Ausdruck gebracht werden.</li><li>3. MACE steht für „Schwere <u>kardiovaskuläre</u> Ereignisse“ („major adverse <u>cardiovascular</u> events“) [1]. Da Schlaganfälle keine kardialen Ereignisse sind, sollte es heißen: „Die Erhebung der Schlaganfälle erfolgte im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse, der major adverse <u>cardiovascular</u> events (MACE)“.</li></ol>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seiten 58-59	<p><b><u>Kardiale Morbidität (MedDRA SOC)</u></b></p> <p>Wir zitieren aus der Dossierbewertung (Hervorhebungen durch uns):</p> <p><i>„ ... der Operationalisierung anhand der SOC Herzerkrankungen wird ebenfalls gefolgt und ist in der vorliegenden Situation adäquat. Die SOC umfasst verschiedene kardiale Ereignisse wie Herzinfarkte oder Symptome der koronaren Herzkrankheit, die für die vorliegende Erkrankung von Relevanz sind, neben anderen hier weniger relevanten Ereignissen wie beispielsweise Herzrhythmusstörungen. Auswertungen auf Preferred-Term-(PT)-Ebene zeigen jedoch, dass alle Ereignisse relevanten PTs zuzuordnen sind. So handelt es sich in erster Linie um Ereignisse wie Infarkte, koronare Herzkrankheit oder Angina Pectoris. Kein Ereignis fällt in den Bereich Herzrhythmusstörungen. Damit kann die SOC als adäquate Operationalisierung des Endpunkts kardiale Ereignisse herangezogen werden und ist umfassender als eine alleinige Betrachtung der Myokardinfarkte. Bei insgesamt wenigen Ereignissen umfasst die SOC Herzerkrankungen zusätzlich auch Symptome der zugrunde liegenden koronaren Herzkrankheit und bildet damit das Krankheitsbild in seiner Gesamtheit ab“.</i></p>	<p>Berücksichtigt wurde der Endpunkt kardiale Morbidität, operationalisiert als Anzahl der Patienten mit einem nicht tödlichen, schwerwiegenden Ereignis der MedDRA-SOC Herzerkrankungen. Für diesen Endpunkt zeigte sich in der Studie Harmony 3 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wir lehnen ab, die kardiale Morbidität – anders als die zerebrovaskuläre Morbidität – je nach Datenlage (<b>„situationsabhängig“</b>) <u>entweder</u> über die SOC „Herzerkrankungen“ <u>oder</u> als eigenen Endpunkt (z. B. im Rahmen von major adverse cardiovascular events, MACE) zu bewerten. Auch für die kardiale Morbidität trifft zu, dass die SOC „Herzerkrankungen“ eine Vielzahl anderer Symptome des Herzens umfasst, die nicht von direktem Interesse für die vorliegende Fragestellung sind.</li> <li>2. Von primärem Interesse für die vorliegende Fragestellung ist nicht die kardiale Morbidität, sondern die kardiale vaskuläre Morbidität. Dies sollte bereits in der Zielgrößenbezeichnung zum Ausdruck gebracht werden.</li> <li>3. Werden die zerebrale und die kardiale vaskuläre Morbidität ausschließlich getrennt bewertet - und nicht kombiniert - wird ein tatsächlicher <b>kardiovaskulärer</b> Schaden eines neuen Wirkstoffes bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie(n) unter Umständen zu spät erkannt.</li> </ol> <p>Gleiches gilt, wenn die kardiovaskuläre Morbidität von der kardiovaskulären Mortalität abgespalten wird.</p> <p>Beides – die kombinierte Betrachtung tödlicher und nicht-</p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tödlicher, kardialer und zerebraler vaskulärer Ereignisse - stellen nur kombinierte Endpunkte sicher, wie z. B. FDA-defined custom major adverse cardiovascular events (MACE)“.	

## Literaturverzeichnis

[1] NOVO NORDISK 2009. NDA 22-341 Briefing Document: Liraglutide (injection) for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm148659.pdf>.

## 5.8 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2015
Stellungnahme zu	Albiglutid (Eperzan®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Tina Orben / Dr. Sebastian Werner / Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02. Januar 2015 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Albiglutid (Eperzan®) von GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG GmbH (<a href="https://www.gba.de/informationen/nutzenbewertung/140/">https://www.gba.de/informationen/nutzenbewertung/140/</a>) veröffentlicht.</p> <p>Die Zulassung von Albiglutid umfasst:</p> <p><i>Monotherapie</i></p> <p>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.</p> <p><i>Kombinationstherapie</i></p> <p>In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p> <p>Für die oben genannten Indikationen wurden folgende Interventionen mit den entsprechend vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) vom IQWiG bewertet.</p> <p>In der Indikation „In Kombination mit Metformin“ sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zur zVT. Für die restlichen Indikationen wird seitens des Instituts kein Zusatznutzen festgestellt, da der Hersteller keine relevanten Daten vorgelegt hat.			
<b>Indikation<sup>a</sup></b>	<b>Fragestellung des pU<sup>b</sup></b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA</b>	
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	Modul A Monotherapie mit Albiglutid	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	
Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn zusammen mit Diät und Bewegung dieses den Blutzucker nicht ausreichend senkt	Modul B Albiglutid + Metformin	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)</i>	
Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn zusammen mit Diät und Bewegung diese den Blutzucker nicht ausreichend senken	Modul C Albiglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)</i>	
Kombination mit Insulin <sup>c</sup> (mit oder ohne orale Antidiabetika)	Modul D Albiglutid + Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika	Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)</i>	
<b>Hintergrund</b> Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medi-			Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbin-

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zinisch-fachlichen Berater (Andreas Barthel, Endokrinologikum Ruhr, Bochum) sowie eine Patientenvertreterin (Sabine Westermann, Deutscher Diabetiker Bund e. V.) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	<p>dung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>Für die Fragestellung B (Kombinationen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin: Albiglutid plus Metformin im Vergleich zur zVT Metformin plus Sulfonylharnstoff) schließt das IQWiG die Studie HARMONY 3 in die Nutzenbewertung ein und bewertet die Studie insgesamt mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial. Jedoch stuft das IQWiG für den Endpunkt Hypoglykämien die Ergebnissicherheit ab, was hinsichtlich der Ausagesicherheit nach Einschätzung des Instituts lediglich zu einem Anhaltspunkt (anstatt Hinweis) für einen geringeren Schaden (Ausmaß beträchtlich) führt.</p>	<p>Hinsichtlich der nicht schweren Hypoglykämien wurden die Ergebnisse der Endpunkte zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik wie auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (<math>\leq 54</math> mg/dl bzw. <math>\leq 70</math> mg/dl) beinhaltet. Obwohl ein Blutzuckergrenzwert von <math>\leq 54</math> mg eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz besitzt, werden auch die Ergebnisse mit einem normnahen Blutzuckergrenzwert von <math>\leq 70</math> mg/dl betrachtet. Dies begründet sich darin, dass Analysen zum Blutzuckergrenzwert von <math>\leq 70</math> mg/dl in der Studie a priori geplant waren, diejenigen zum Blutzuckergrenzwert <math>\leq 54</math> mg/dl nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden. Zudem lie-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut begründet dies durch Unsicherheiten bei der Titration von Glimepirid in der Studie HARMONY 3. Zwar stellt das IQWiG fest, dass die Titration von Glimepirid zulassungskonform erfolgt sei, jedoch vermutet das Institut, dass durch die zu hohe Anfangsdosierung (2 mg) und durch die Einschränkungen der Titrationmöglichkeiten auf 4 mg (ohne Zwischenstufen 1, 3, 5 mg) zumindest ein Teil der Patienten in der Studie nicht angemessen behandelt wurde und deshalb der Effekt für Hypoglykämien potenziell zugunsten von Albiglutid verzerrt sein könnte.</p> <p>Im Detail vermerkt das IQWiG hierzu:</p> <p><i>„Es zeigt sich für die dargestellte Operationalisierung eine deutliche Häufung der Hypoglykämien im Glimepiridarm zu Studienbeginn, auch im Vergleich zu Albiglutid. Auch über den gesamten weiteren Studienverlauf zeigt sich - auf niedrigerem Niveau – eine höhere Anzahl von Hypoglykämien im Glimepiridarm als im Albiglutidarm. Gleichzeitig zeigt sich im zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte bis ca. Woche 24 ein nahezu identischer Rückgang vom Ausgangswert in beiden relevanten Studienarmen (Albiglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin). Ab Woche 24 zeigt sich sogar eine stärkere Senkung des HbA1c-Wertes durch Albiglutid. Dennoch traten auch nach Woche 24 im Albiglutidarm deutlich</i></p>	<p>gen für die Operationalisierung zum Blutzuckergrenzwert <math>\leq 54</math> mg/dl ausschließlich für den kürzeren Zeitraum (alle Patienten haben mindestens Woche 104 erreicht) Auswertungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt symptomatische, durch ein Blutzuckermessung Wert von <math>\leq 54</math> mg/dl bestätigte Hypoglykämien<sup>48</sup> zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Albiglutid in Kombination mit Metformin (3 (1,0 %) vs. 24 (7,8 %); RR = 0,13, 95 %-KI [0,04; 0,42], <math>p &lt; 0,001^{13}</math>).</p> <p>Unter Albiglutid in Kombination mit Metformin traten über den Zeitraum bis 164 Wochen weniger symptomatische, durch ein Blutzuckermessung mit einem Wert von <math>\leq 70</math> mg/dl bestätigte Hypoglykämien<sup>49</sup> auf als unter Glimepirid in Kombination mit Metformin (12 (4,0 %) vs. 66 (21,5 %); RR = 0,18, 95 %-KI [0,10; 0,33]<sup>50</sup>, <math>p &lt; 0,001^{51}</math>)).</p> <p>Im zeitlichen Verlauf der nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien (vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellt bis Woche 104) zeigt sich eine deutliche Häufung der Hypoglykämien im Glimepiridarm zu Studienbeginn. Auch über den gesamten Studienverlauf trat auf niedrigerem Niveau eine höhere Anzahl von Hypoglykämien im Glimepiridarm als im Albiglutidarm auf.</p> <p>Die Verläufe des HbA1c-Werts erscheinen in den beiden Behandlungsgruppen nahezu identisch mit einer maximalen Senkung um ca. 0,8 Prozentpunkte zum Zeitpunkt 16 Wochen. Ab Woche 24 zeigt sich sogar eine stärkere Senkung des HbA1c-Wertes durch Albiglutid als durch</p>

<sup>48</sup> Post-hoc durchgeführte Analyse

<sup>49</sup> A priori geplante Analyse

<sup>50</sup> Eigene Berechnung des IQWiG von Effektschätzer und Konfidenzintervall, Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014.

<sup>51</sup> Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>weniger Hypoglykämien auf. Ob ein vergleichbarer Verlauf der Hypoglykämien auch unter einer Glimepirid-Anwendung, die die Möglichkeiten der Zulassung ausschöpft (Startdosierung von 1 mg statt 2 mg, schrittweise Dosisanpassung), entstanden wäre, ist unklar. Es erscheint fraglich, ob eine Dosiserhöhung um 2 mg anstelle einer möglichen schrittweisen Titration in 1-mg-Schritten für alle Patienten geeignet war. So kann das Fehlen der 1-mg-Dosierung, der 3-mg-Dosierung sowie (mit Einschränkung) der Dosierung von mehr als 4 mg individuell sowohl zu einer Über- als auch zu einer Unterdosierung führen. Es ist nicht auszuschließen, dass eine Dosis von 1 mg, 3 mg oder 5 mg für einen Teil der Patienten die erforderliche Dosis für eine adäquate Blutzuckerkontrolle dargestellt hätte. Es kann daher nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass die deutliche Häufung von Hypoglykämien im Glimepiridarm zu Beginn zumindest teilweise in einem Zusammenhang mit der vermutlich für einen Teil der Patienten zu hohen fixen Anfangsdosis von 2 mg Glimepirid steht. Ebenso wenig kann ein Zusammenhang zwischen der Therapieintensivierung in Form einer einmaligen Dosiserhöhung um gleich 2 Dosisschritte (von 2 mg auf 4 mg) und den im zeitlichen Verlauf aufgetretenen Hypoglykämien im Glimepiridarm ausgeschlossen werden. [...] Andererseits ist auch nicht anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen den hypoglykämischen Ereignissen beider Studienarme bei gleichzeitig besserer Blutzuckerkontrolle unter Albiglutid (ab Woche 24) allein durch die beschriebene Glimepirid-Anwendung erklärt werden können. In der Gesamtschau ist die Bewertung der Hypoglykämien in der Studie HARMONY 3 durch die zuvor dargestellten Aspekte mit einer Unsi-</i></p>	<p>Glimepirid. Die Ergebnisse zu Hypoglykämien sind daher nicht allein auf die Art der Glimepirid-Anwendung zurückzuführen und daher, mit bestehenden Unsicherheiten, interpretierbar.</p> <p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt nicht schwere Hypoglykämien ein geringerer Schaden von Albiglutid (in Kombination mit Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin).</p> <p>Mit der HARMONY 3-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase III Studie hoher Qualität und niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene vor.</p> <p>Die Endpunkte schwere Hypoglykämien sowie symptomatische Hypoglykämien werden jedoch 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. Es ist daher nicht anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen den hypoglykämischen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>cherheit behaftet.“</i></p> <p>Die vom IQWiG erfolgte Herabstufung der Ergebnissicherheit für den Endpunkt Hypoglykämien ist nach Ansicht des vfa zu hinterfragen.</p> <p>Zu einem wurde die Anwendung von Glimepirid, wie vom IQWiG beschrieben, gemäß Zulassung durchgeführt.</p> <p>Des Weiteren stellt sich die Frage inwiefern das vom IQWiG geforderte idealtypische Anwendungsschema mit der benannten Anfangsdosierung sowie den Zwischenstufen der Titration im Versorgungsalltag tatsächlich ausschöpfend angewendet wird.</p> <p>Darüber hinaus ist zu hinterfragen inwieweit die vom Institut identifizierte Unsicherheit eine Herabstufung von Hinweis auf Anhaltspunkt tatsächlich rechtfertigt, da diese Unsicherheit nach Auffassung des IQWiG lediglich für die Anfangsphase der Titration besteht. Jedoch traten auch nach Woche 24 im Albiglutid-Arm deutlich weniger Hypoglykämien auf als unter Glimepirid – bei gleichzeitig besserer Blutzuckerkontrolle. Darüber hinaus ist der beobachtete Effekt bei Hypoglykämien insgesamt sehr groß und erreicht ein fast dramatisches Ausmaß (Blutzucker <math>\leq 54</math> mg/dl: RR [95%-KI] 0,13 [0,04; 0,42]). Demnach hält der vfa eine Herabstufung von Hinweis auf Anhaltspunkt für nicht angemessen.</p>	<p>Ereignissen beider Studienarme bei gleichzeitig identischer (oder stärkerer) Blutzuckerkontrolle unter Albiglutid (ab Woche 24) allein durch die beschriebene Glimepirid Anwendung erklärt werden können.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung weist die Studie HARMONY 3 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, die sich insbesondere hinsichtlich der Bewertung der Vermeidung von (nicht schweren) Hypoglykämien ergeben könnten, rechtfertigen jedoch aufgrund der methodischen Güte der Studie in Verbindung mit den übereinstimmenden HbA1c-Verläufen in beiden Behandlungsarmen, nicht eine Herabstufung auf einen Anhaltspunkt, so dass hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.</p>
<p>Der vom IQWiG im Abschnitt 2.8.3.2.4.3 vorgenommenen Aufteilung in berücksichtigte und nicht berücksichtigte Endpunkte kann, nach Auffassung des vfa, nicht gefolgt werden. Dies führt z.B. dazu, dass der Endpunkt „Gesamtrate UE“ nicht in die Nutzenbe-</p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM- NutzenV).</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wertung eingeschlossen wird, „da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.“ Vor dem Hintergrund der angestrebten Verfahrenstransparenz, wäre eine Darstellung der verwendeten Kriterien wünschenswert, woraus nachvollziehbar entnommen werden kann, wie das IQWiG die Patientenrelevanz von Endpunkten/Ereignissen ermittelt. Anderenfalls verbleibt die vom IQWiG vorgenommene Systematik der Dichotomisierung der Ereignisse in patientenrelevante und nicht patientenrelevante dem Leser weitgehend vorenthalten.</p> <p>An dieser Stelle sei auch angemerkt, dass der Endpunkt Gewichtsveränderung erneut keine Berücksichtigung findet. Gerade vor dem Hintergrund, dass das Gewicht laut Nationaler Versorgungsleitlinie ein individualisiertes Therapieziel in einer Diabetes Typ 2 Behandlung darstellt und mit dem Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung) definiert ist.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich jegliche Gewichtsveränderung auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt.</p> <p>In der Studie Harmony 3 wurde eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = 2,37, 95 %-KI [-3,03; -1,71], <math>p &lt; 0,0001</math>) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## 5.9 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft

Datum	22.01.2015
Stellungnahme zu	Albiglutid/ Eperzan®
Stellungnahme von	<i>Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)</i>

### **Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zum IQWiG-Bericht (Dossierbewertung A14-36) vom 02.01.2015 zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Albiglutid im Auftrag des G•BA §35a SGB V**

Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung von Albiglutid zu dem Ergebnis, dass sich für dieses Medikament in der Zweitlinientherapie bei Metforminversagen ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Kombination von Albiglutid plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin ergibt. Für andere Indikationen von Albiglutid (Monotherapie, der Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln oder der Kombination mit Insulin) sieht das IQWiG keinen Zusatznutzen (1).

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) teilt diese Einschätzung partiell und folgt dem IQWiG in der Einschätzung, dass bezüglich des Endpunktes bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq 70$  mg/dl und Blutzucker  $\leq 54$  mg/dl) ein Vorteil von Albiglutid im Vergleich zu Glimepirid jeweils in Kombination mit Metformin gegeben ist. Die für diese Entscheidung maßgeblichen Daten wurden in einer 104-wöchigen klinischen Studie mit Direktvergleich zwischen Albiglutid und Glimepirid placebokontrolliert als Zusatzmedikation zu Metformin erhoben (2). Aufgrund dieses signifikanten Unterschiedes sowie signifikanter Unterschiede bezüglich der Parameter Körpergewicht und der "Rescue-Rate" zusätzlicher Therapie bei hyperglykämischer Entgleisung sieht die DDG jedoch nicht nur einen Anhaltspunkt, sondern klar einen Hinweis für einen Zusatznutzen. In diesem Zusammenhang weist die DDG auf ihre vorangegangenen Stellungnahmen zu anderen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich nicht hypoglykämisierender Substanzen hin (3-12). Die vom IQWiG kritisierte Titration des Sulfonylharnstoffs führt nach Einschätzung der DDG nicht zu dem vom IQWiG vermuteten "Verzerrungspotential", da zum einen die Sulfonylharnstoff-Titration leitliniengerecht und nach Absprache des Studiendesigns mit den Zulas-

sungsbehörden erfolgte. Desweiteren ist das Hypoglykämierisiko bereits bei sehr geringen Dosen von Glimepirid sehr ausgeprägt und nicht abhängig von der Glimepiriddosis oder dem HbA1c Ausgangswert (13-15). Außerdem können bei der Festlegung des Zusatznutzens nicht potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkungen (symptomatische durch Blutzuckermessung verifizierte Hypoglykämien) mit ganz anderen, nicht kritischen Nebenwirkungen (Reaktionen an der Einstichstelle) vermengt werden.

Die DDG sieht außerdem generell einen Zusatznutzen der GLP-1 Rezeptoragonisten zur Therapie des Typ 2 Diabetes auch bei Kombination von mehr als zwei Diabetesmedikamenten und auch in der Kombination mit Insulin, vor allem bezüglich der Reduktion von Hypoglykämien, der Gewichtsreduktion und bezüglich der Blutdrucksenkung. Diesbezüglich verweist die DDG auf die publizierten Studienergebnisse des Studienprogramms für Albiglutid (2,16-20), die das IQWiG (wie bei vergangenen Bewertungen anderer Substanzen auch) aus formalen Gründen nicht in seine Bewertungen einbezieht. In diesem Zusammenhang verweist die DDG auf die aktualisierten Praxisempfehlungen zum Diabetesmanagement der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) sowie auf das neue Positionspapier der ADA und der Europäischen Diabetesgesellschaft (EASD), in denen die Einsatzmöglichkeiten von GLP-1 Rezeptoragonisten erweitert wurden (21,22) und die in der internationalen Fachwelt als "medizinischer Standard" angesehen werden. Bei der Anwendung der GLP-1 Rezeptoragonisten wird hier auch einen Vorteil bezüglich einem späteren Einsatz von Insulin in der Therapieeskalation oder die Möglichkeit der Vereinfachung einer Insulintherapie gesehen, die besonders den Patienten zugutekommen kann, die weniger Therapieanpassungen mit Insulin selbst durchführen können (z.B. geriatrischen oder schwer schulbaren Patienten) (21,22).

Die DDG weist ferner darauf hin, dass das IQWiG durch seine selbst auferlegte und von Fachgesellschaften kritisierte Methodik (23,24) zu inkonsistenten Beurteilungen bei den nicht hypoglykämisierenden Medikamenten zur Therapie des Typ 2 Diabetes und bei der Beurteilung der GLP-1 Rezeptoragonisten kommt (1,7), die als Entscheidungsgrundlage für den G-BA im Rahmen der Versorgungsqualität und Versorgungsrealität ungeeignet scheinen.

Die DDG würde es begrüßen, wenn sich das IQWiG an international gültige und konsenterte wissenschaftliche medizinische Standards hält und zumindest in ihren eigenen Beurteilungen eine nachvollziehbare auch inhaltliche Konsistenz erkennen lassen würde.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) teilt diese Einschätzung partiell und folgt dem IQWiG in der Einschätzung, dass bezüglich des Endpunktes bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker <math>\leq 70</math> mg/dl und Blutzucker <math>\leq 54</math> mg/dl) ein Vorteil von Albiglutid im Vergleich zu Glimperid jeweils in Kombination mit Metformin gegeben ist. Die für diese Entscheidung maßgeblichen Daten wurden in einer 104-wöchigen klinischen Studie mit Direktvergleich zwischen Albiglutid und Glimperid placebokontrolliert als Zusatzmedikation zu Metformin erhoben (2).</p>	<p>Hinsichtlich der nicht schweren Hypoglykämien wurden die Ergebnisse der Endpunkte zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik wie auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (<math>\leq 54</math> mg/dl bzw. <math>\leq 70</math> mg/dl) beinhaltet. Obwohl ein Blutzuckergrenzwert von <math>\leq 54</math> mg eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz besitzt, werden auch die Ergebnisse mit einem normnahen Blutzuckergrenzwert von <math>\leq 70</math> mg/dl betrachtet. Dies begründet sich darin, dass Analysen zum Blutzuckergrenzwert von <math>\leq 70</math> mg/dl in der Studie a priori geplant waren, diejenigen zum Blutzuckergrenzwert <math>\leq 54</math> mg/dl nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden. Zudem liegen für die Operationalisierung zum Blutzuckergrenzwert <math>\leq 54</math> mg/dl ausschließlich für den kürzeren Zeitraum (alle Patienten haben mindestens Woche 104 erreicht) Auswertungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt symptomatische, durch ein Blutzuckermessung Wert von <math>\leq 54</math> mg/dl bestätigte Hypoglykämien<sup>52</sup> zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Albiglutid in Kombination mit Metformin (3 (1,0 %) vs. 24 (7,8 %); RR = 0,13, 95 %-KI [0,04; 0,42], <math>p &lt; 0,001</math><sup>13</sup>).</p> <p>Unter Albiglutid in Kombination mit Metformin traten über den Zeitraum bis 164 Wochen weniger symptomatische, durch ein Blutzuckermessung mit einem Wert von <math>\leq 70</math> mg/dl bestätigte Hypoglykämien<sup>53</sup> auf als</p>

<sup>52</sup> Post-hoc durchgeführte Analyse

<sup>53</sup> A priori geplante Analyse

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufgrund dieses signifikanten Unterschiedes sowie signifikanter Unterschiede bezüglich der Parameter Körpergewicht und der "Rescue-Rate" zusätzlicher Therapie bei hyperglykämischer Entgleisung sieht die DDG jedoch nicht nur einen Anhaltspunkt, son-</p>	<p>unter Glimepirid in Kombination mit Metformin (12 (4,0 %) vs. 66 (21,5 %); RR = 0,18, 95 %-KI [0,10; 0,33]<sup>54</sup>, p &lt; 0,001<sup>55</sup>)).</p> <p>Im zeitlichen Verlauf der nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien (vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellt bis Woche 104) zeigt sich eine deutliche Häufung der Hypoglykämien im Glimepiridarm zu Studienbeginn. Auch über den gesamten Studienverlauf trat auf niedrigerem Niveau eine höhere Anzahl von Hypoglykämien im Glimepiridarm als im Albiglutidarm auf. Die Verläufe des HbA1c-Werts erscheinen in den beiden Behandlungsgruppen nahezu identisch mit einer maximalen Senkung um ca. 0,8 Prozentpunkte zum Zeitpunkt 16 Wochen. Ab Woche 24 zeigt sich sogar eine stärkere Senkung des HbA1c-Wertes durch Albiglutid als durch Glimepirid. Die Ergebnisse zu Hypoglykämien sind daher nicht allein auf die Art der Glimepirid-Anwendung zurückzuführen und daher, mit bestehenden Unsicherheiten, interpretierbar.</p> <p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt nicht schwere Hypoglykämien ein geringerer Schaden von Albiglutid (in Kombination mit Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin).</p> <p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM- NutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich jegliche Gewichtsveränderung oder der Parameter „Rescue Rate“ auf</p>

<sup>54</sup> Eigene Berechnung des IQWiG von Effektschätzer und Konfidenzintervall, Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014.

<sup>55</sup> Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014.

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dem klar einen Hinweis für einen Zusatznutzen. In diesem Zusammenhang weist die DDG auf ihre vorangegangenen Stellungnahmen zu anderen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich nicht hypoglykämisierender Substanzen hin (3-12).</p> <p>Die vom IQWiG kritisierte Titration des Sulfonylharnstoffs führt nach Einschätzung der DDG nicht zu dem vom IQWiG vermuteten "Verzerrungspotential", da zum einen die Sulfonylharnstoff-Titration leitliniengerecht und nach Absprache des Studiendesigns mit den Zulassungsbehörden erfolgte. Desweiteren ist das Hypoglykämierisiko bereits bei sehr geringen Dosen von Glimepirid sehr ausgeprägt und nicht abhängig von der Glimepiriddosis oder dem HbA1c Ausgangswert (13-15). Außerdem können bei der Festlegung des Zusatznutzens nicht potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkungen (symptomatische durch Blutzuckermessung verifizierte Hypoglykämien) mit ganz anderen, nicht kritischen Nebenwirkungen (Reaktionen an der Einstichstelle) vermengt werden.</p>	<p>Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt.</p> <p>In der Studie Harmony 3 wurde eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = 2,37, 95 %-KI [-3,03; -1,71], <math>p &lt; 0,0001</math>) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.</p> <p>Die Endpunkte schwere Hypoglykämien sowie symptomatische Hypoglykämien werden jedoch 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. Es ist daher nicht anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen den hypoglykämischen Ereignissen beider Studienarme bei gleichzeitig identischer (oder stärkerer) Blutzuckerkontrolle unter Albiglutid (ab Woche 24) allein durch</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die beschriebene Glimepirid Anwendung erklärt werden können.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung weist die Studie HARMONY 3 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, die sich insbesondere hinsichtlich der Bewertung der Vermeidung von (nicht schweren) Hypoglykämien ergeben könnten, rechtfertigen jedoch aufgrund der methodischen Güte der Studie in Verbindung mit den übereinstimmenden HbA1c-Verläufen in beiden Behandlungsarmen, nicht eine Herabstufung auf einen Anhaltspunkt, so dass hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.</p>
<p>Die DDG sieht außerdem generell einen Zusatznutzen der GLP-1 Rezeptoragonisten zur Therapie des Typ 2 Diabetes auch bei Kombination von mehr als zwei Diabetesmedikamenten und auch in der Kombination mit Insulin, vor allem bezüglich der Reduktion von Hypoglykämien, der Gewichtsreduktion und bezüglich der Blutdrucksenkung. Diesbezüglich verweist die DDG auf die publizierten Studienergebnisse des Studienprogramms für Albiglutid (2,16-20), die das IQWiG (wie bei vergangenen Bewertungen anderer Substanzen auch) aus formalen Gründen nicht in seine Bewertungen einbezieht. In diesem Zusammenhang verweist die DDG auf die aktualisierten Praxisempfehlungen zum Diabetes-</p>	<p>Für die Kombination von Albiglutid mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Albiglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.</p> <p>Für die Kombination von Albiglutid mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>management der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) sowie auf das neue Positionspapier der ADA und der Europäischen Diabetesgesellschaft (EASD), in denen die Einsatzmöglichkeiten von GLP-1 Rezeptoragonisten erweitert wurden (21,22) und die in der internationalen Fachwelt als "medizinischer Standard" angesehen werden. Bei der Anwendung der GLP-1 Rezeptoragonisten wird hier auch einen Vorteil bezüglich einem späteren Einsatz von Insulin in der Therapieeskalation oder die Möglichkeit der Vereinfachung einer Insulintherapie gesehen, die besonders den Patienten zugutekommen kann, die weniger Therapieanpassungen mit Insulin selbst durchführen können (z.B. geriatrischen oder schwer schulbaren Patienten) (21,22).</p>	<p>Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Albiglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.</p>
<p>Die DDG weist ferner darauf hin, dass das IQWiG durch seine selbst auferlegte und von Fachgesellschaften kritisierte Methodik (23,24) zu inkonsistenten Beurteilungen bei den nicht hypoglykämisierenden Medikamenten zur Therapie des Typ 2 Diabetes und bei der Beurteilung der GLP-1 Rezeptoragonisten kommt (1,7), die als Entscheidungsgrundlage für den G-BA im Rahmen der</p>	<p>Allgemeine Aspekte zur Methodik des IQWiG sind nicht Teil dieses Stellungnahmeverfahrens zu dem Wirkstoff Albiglutid. Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist die konkrete Bewertung des Zusatznutzens von Albiglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Der G-BA trifft seine Entscheidung in diesem Verfahren nicht auf Basis der Allgemeinen Methoden des IQWiG.</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Versorgungsqualität und Versorgungsrealität ungeeignet scheinen.	
Die DDG würde es begrüßen, wenn sich das IQWiG an international gültige und konsenterte wissenschaftliche medizinische Standards hält und zumindest in ihren eigenen Beurteilungen eine nachvollziehbare auch inhaltliche Konsistenz erkennen lassen würde.	Der Einwand ist unbegründet. Das IQWiG hat den Nutzen von Albiglutid auftragsgemäß auf der Grundlage des fristgerecht eingereichten Dossiers und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die die Geschäftsstelle dem pharmazeutischen Unternehmer auf dessen Anforderung hin im Beratungsgespräch zur Erstellung des Dossiers gemäß § 8Abs.1 Satz 2 übermittelt hat, bewertet.

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. [https://www.iqwig.de/download/A14-36\\_Albiglutid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-36_Albiglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) (Zugriff am 12.01.2015)
2. Ahrén B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, Feinglos MN; HARMONY 3 Study Group. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2141-8
3. <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungnahme-detailansicht/article/iqwig-bericht-nr-111-linagliptin-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v-stand-28122011.html>
4. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme\\_DDGIQWiG\\_2012\\_12\\_06.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_DDGIQWiG_2012_12_06.pdf)
5. <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungnahme-detailansicht/article/ddg-stellungnahme-zum-iqwig-bericht-zur-nutzenbewertung-der-fixdosiskombination-von-saxagliptin-mit.html>
6. <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungnahme-detailansicht/article/stellungnahme-der-ddg-zum-iqwig-bericht-zur-nutzenbewertung-von-dapagliflozin.html>
7. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG-Stellungnahme\\_zum\\_IQWiG\\_Bericht\\_zur\\_Nutzenbewertung\\_von\\_Lixisenatid.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG-Stellungnahme_zum_IQWiG_Bericht_zur_Nutzenbewertung_von_Lixisenatid.pdf)
8. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme\\_Bestandsmarkt\\_DPP4\\_webseite.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_Bestandsmarkt_DPP4_webseite.pdf)
9. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/02062014\\_Stellungnahme\\_zum\\_IQWiG-Bericht\\_Fixkombi\\_Dapagliflozin\\_m.\\_Metformin.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/02062014_Stellungnahme_zum_IQWiG-Bericht_Fixkombi_Dapagliflozin_m._Metformin.pdf)
10. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG\\_Stellungnahme\\_Canagliflozin\\_final\\_30062014.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG_Stellungnahme_Canagliflozin_final_30062014.pdf)
11. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG\\_DGIMStellungnahme\\_Empagliflozin\\_20141123.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG_DGIMStellungnahme_Empagliflozin_20141123.pdf)
12. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG\\_DGIM\\_Stellungnahme\\_Cana\\_Met\\_20141125.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG_DGIM_Stellungnahme_Cana_Met_20141125.pdf)
13. UKPDS Study 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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53
14. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2427-43

15. Gallwitz B, Rosenstock J, Patel S, von Eynatten M, Hehnke U, Mehlburger L, Dugi KA, Woerle HJ. Regardless of the Degree of Glycaemic Control, Linagliptin has Lower Hypoglycaemia Risk Than All Doses of Glimpiride, at All Time Points Over a 2-Year Trial. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Nov 26. doi: 10.1111/dom.12419. [Epub ahead of print]
16. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I, Ye J, Scott R, Johnson S, Stewart M, Rosenstock J; HARMONY 7 study group. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(4):289-97
17. Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, Ratner RE, Ahrén B, Chow FC, Yang F, Miller D, Johnson SL, Stewart MW, Leiter LA; Harmony 6 Study Group. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2317-25
18. Reusch J, Stewart MW, Perkins CM, Cirkel DT, Ye J, Perry CR, Reinhardt RR, Bode BW. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 1 trial): 52-week primary endpoint results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus not controlled on pioglitazone, with or without metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(12):1257-64
19. Weissman PN, Carr MC, Ye J, Cirkel DT, Stewart M, Perry C, Pratley R. HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. *Diabetologia.* 2014;57(12):2475-84
20. Home PD, Shamanna P, Stewart M, Yang F, Miller M, Perry C, Carr MC. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Nov 19. doi: 10.1111/dom.12414. [Epub ahead of print]
21. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. 7. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care.* 2015 Jan;38(Supplement 1):S41-S48.
22. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(1):140-149
23. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513\\_Gemeinsame\\_Stellungnahme\\_zum\\_Methodepapier\\_des\\_IQWiG.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513_Gemeinsame_Stellungnahme_zum_Methodepapier_des_IQWiG.pdf)
24. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG\\_und\\_DGK\\_Stellungnahme\\_IQWiG\\_Methodenpapier\\_07\\_08\\_2014.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG_und_DGK_Stellungnahme_IQWiG_Methodenpapier_07_08_2014.pdf)

## 5.10 Stellungnahme Professor Dr. med. Andreas Blankenfeld

Datum	23.01.2015
Stellungnahme zu	Albiglutide/Eperzan
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Andreas Birkenfeld, Universitätsklinik Carl Gustav Carus Dresden, Fetscherstr. 73, 01307 Dresden</i>

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Das Dossier des IQWiG zur Nutzenbewertung von Albiglutide vergleicht in Fragestellung B die Ergebnisse des neuen GLP-1 Analogons in Kombination mit Metformin mit der Kombination von Glimepirid und Metformin. Die zugrundeliegenden Daten kommen aus der Harmony 3 Studie. In dieser Studie können im Albiglutide Arm im Vergleich zum Glimepirid Arm drei wesentliche Vorteile beobachtet werden: i) Es kommt nicht zu einem Gewichtsanstieg und es kommt ii) zu einer geringen Rate an symptomatischen Hypoglykämien trotz eines iii) besser eingestellten HbA1c Wertes im Verlauf der Studie. Diese Ergebnisse erfüllen daher die allgemeinen Behandlungsziele (Vermeidung und Behandlung von Symptomen durch die Verbesserung der Stoffwechselerkrankung, Minimierung der Nebenwirkungen, Behandlung und Besserung von Begleiterkrankungen) der Nationalen Versorgungsleitlinie 2013 besser als die Vergleichsmedikation. Besonderes Gewicht muss dabei dem selteneren Auftreten symptomatischer Hypoglykämien</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Albiglutid in der Kombination mit Metformin wie folgt bewertet:</p> <p>Für die Zweifachkombination von Albiglutid mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt, liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen vor</p> <p>Begründung:</p> <p>Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie GLP 112753 (HARMONY 3, im Folgenden HARMONY 3 genannt) vorgelegt.</p> <p>Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte doppelblinde vierarmige Zulassungsstudie 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</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mien verliehen werden. Symptomatische Hypoglykämien führen zu einer Lebensqualitätseinschränkung, zu Hypoglykämieangst und Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen (1,2). Dabei bleibt zu beachten, dass nicht alle schweren Hypoglykämien von den Patienten wahrgenommen werden und symptomatisch verlaufen, insbesondere in der Nacht (3). Diese Episoden lassen sich nur mit kontinuierlicher Glukosemessung nachweisen (3). Trotzdem zeigen diese Hypoevents eine Assoziation zu hochgradigen Herzrhythmusstörungen (3), welche besonders für Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen und/oder Herzinsuffizienz schwerwiegende Folgen haben können (3). Dementsprechend erscheint die Praxis des IQWiG klinisch nicht sinnvoll, dem Vorteil der geringeren Hypoglykämieraten unter Albiglutide die erhöhte Rate an Hautreaktionen an der Einstichstelle entgegen zu stellen. Die Hautreaktionen in der Harmony 3 Studie wurden als in der Regel mild und selbstlimitierend beschrieben. Die Praxis der Aufrechnung von klinisch nicht miteinander vergleichbaren Symptomen und Zeichen wird dem wirklichen klinischen Nutzen von Albiglutide nicht gerecht und muss dringend überdacht werden.</p>	<p>Dosis von mindestens 1500 mg/Tag über mindestens 8 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (Glykohämoglobin (HbA1c)-Wert <math>\geq 7\%</math> und <math>\leq 10\%</math> 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.</p> <p>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 302 Patienten mit Albiglutid in Kombination mit Metformin sowie 307 Patienten mit Glimepirid in Kombination mit Metformin behandelt. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich ein Placebo des jeweils anderen Arzneimittels. Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Applikationsarten (subkutan vs. oral) und Applikationsfrequenzen (wöchentlich vs. täglich) durch ein Double-dummy-Design sichergestellt.</p> <p>Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Körpergewicht, BMI, Diabetesdauer, Hintergrund-Metformin-Dosis sowie Anzahl der Therapieabbrecher besteht zwischen den Behandlungsarmen kein maßgeblicher Unterschied.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evans M, Khunti K, Mamdani M, Galbo-Jorgensen CB, Gundgaard J, Bogelund M, Harris S. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. <i>Health and quality of life outcomes</i>. 2013;11:90.</li> <li>2. Fidler C, Elmelund Christensen T, Gillard S. Hypoglycemia: an overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs. <i>Journal of medical economics</i>. 2011;14(5):646-655.</li> <li>3. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, Teige M, Koehler C, Bornstein S, Hanefeld M. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemias and silent arrhythmias. <i>Diabetes care</i>. 2014;37(2):516-520.</li> </ol>	<p>Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit 30 mg Albiglutid einmal wöchentlich subkutan, Patienten im Vergleichsarm mit 2 mg Glimperid täglich behandelt.</p> <p>Bei Bedarf erfolgte ab Woche vier nach Randomisierung eine einmalige (maskierte) Dosisanpassung von 30 mg auf 50 mg Albiglutid beziehungsweise von 2 mg auf 4 mg Glimperid. Insgesamt haben 56 % der Patienten im Albiglutidarm und 57 % der Patienten im Glimperidarm im Verlauf der Studie eine Dosiserhöhung erhalten. Diese Dosiserhöhung erfolgte im Mittel nach 41,9 Wochen im Albiglutidarm und nach 41,6 Wochen im Glimperidarm.</p> <p>Die Kriterien für die Dosiserhöhung waren in beiden Behandlungsarmen identisch. Des Weiteren war in beiden Behandlungsarmen innerhalb definierter Glukosegrenzwerte eine hyperglykämische Notfallmedikation zusätzlich zur Studienmedikation erlaubt.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 104-wöchiger Behandlung.</p> <p>Die Studie HARMONY 3 ist insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber Glimperid in Kombination mit Metformin geeignet.</p> <p><b>Ausmaß des Zusatznutzens</b></p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zu den Ergebnissen der Studie HARMONY 3:</p> <p>Die Gesamtdauer der Beobachtungszeit betrug 164 Wochen. Für die vorliegende Bewertung stellt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung (A 14-36 vom 23. Dezember 2014) für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum dar. Dies entspricht somit der best verfügbaren Evidenz zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung. Dies weicht von der ursprünglichen Darstellung der Ergebnisse durch den pharmazeutischen Unternehmer ab, der im Dossier einen Datenschnitt zum Zeitpunkt Woche 104 (primärer Endpunkt der Studie; in Analogie zu dem für die Zulassung eingereichten Datenschnitt) auswertet. Im Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zum Zeitpunkt Woche 164 nachgereicht.</p> <p><u>Mortalität und Morbidität</u></p> <p><i>Mortalität</i></p> <p>In der Studie HARMONY3 traten für den Zeitraum bis Woche 164 insgesamt 4 Todesfälle unter Albiglutid + Metformin und 6 Todesfälle unter Glimepirid + Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Schlaganfälle (alle, adjudiziert), Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) und kardiale Morbidität</i></p> <p>Die Erhebung der Schlaganfälle erfolgte im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse, der major adverse cardiac events (MACE). Diese wurden durch ein zentrales Endpunkt-Evaluationskomitee verblindet adjudiziert Für die Endpunkte Schlaganfälle (alle, adjudiziert sowie nicht tödlich, adjudiziert) traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.</p> <p>Für den Endpunkt kardiale Morbidität, operationalisiert als Anzahl der Patienten mit einem nicht tödlichen, schwerwiegenden Ereignis der MedDRA-SOC Herzerkrankungen, zeigte sich gleichfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Ergänzende Endpunkte</i></p> <p>Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt <i>HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 104</i> 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 HARMONY 3 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit sowie die Überlegenheit von Albiglutid/Metformin gegenüber Gli-</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest<sup>56</sup>. Im zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte bis ca. Woche 24 zeigt sich ein nahezu identischer Rückgang vom Ausgangswert in beiden relevanten Studienarmen (Albiglutid + Metformin vs. Glimperid + Metformin). Ab Woche 24 zeigt sich eine stärkere Senkung des HbA1c-Wertes durch Albiglutid. Der Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nach 104wöchiger Behandlung signifikant (primärer Endpunkt HbA1c)<sup>8</sup>.</p> <p>Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = 2,37, 95 %-KI [-3,03; -1,71], p &lt;0,0001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.</p> <p>Langzeitdaten zum Gesamtüberleben (oder zur kardiovaskulären Sicherheit) liegen für Albiglutid (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.</p> <p>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</p>

<sup>56</sup> EPAR Eperzan, Seite 45ff sowie Seite 58, Stand Januar 2014

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vor.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie HARMONY3 nicht erhoben. Es liegen somit keine verwertbaren Daten vor.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigten sich in der Studie HARMONY 3 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für den Zeitraum bis Woche 164.</p> <p><i>Schwere Hypoglykämien</i></p> <p>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)<sup>57</sup>, das Kriterium der Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend</p>

<sup>57</sup> 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.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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. Aus dem Studienbericht ist jedoch ersichtlich, dass die einzige in der Studie aufgetretene schwere Hypoglykämie ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war und somit per Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses davon auszugehen ist, dass es sich bei der notwendigen Fremdhilfe um medizinische Hilfe handelte. Aus diesem Grunde ist davon auszugehen, dass eine adäquate Operationalisierung vorliegt, die für die Bewertung herangezogen wird.</p> <p>In der Studie HARMONY 3 trat für den Zeitraum bis Woche 164 insgesamt eine schwere Hypoglykämie (unter Glimepirid + Metformin) auf, im Albiglutid-Arm trat keine schwere Hypoglykämie auf. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Ein größerer oder geringerer Schaden für Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist damit nicht belegt.</p> <p><i>Nicht schwere Hypoglykämien</i></p> <p>Hinsichtlich der nicht schweren Hypoglykämien wurden die Ergeb-</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nisse der Endpunkte zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik wie auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (<math>\leq 54</math> mg/dl bzw. <math>\leq 70</math> mg/dl) beinhaltet. Obwohl ein Blutzuckergrenzwert von <math>\leq 54</math> mg eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz besitzt, werden auch die Ergebnisse mit einem normnahen Blutzuckergrenzwert von <math>\leq 70</math> mg/dl betrachtet. Dies begründet sich darin, dass Analysen zum Blutzuckergrenzwert von <math>\leq 70</math> mg/dl in der Studie a priori geplant waren, diejenigen zum Blutzuckergrenzwert <math>\leq 54</math> mg/dl nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden. Zudem liegen für die Operationalisierung zum Blutzuckergrenzwert <math>\leq 54</math> mg/dl ausschließlich für den kürzeren Zeitraum (alle Patienten haben mindestens Woche 104 erreicht) Auswertungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt symptomatische, durch ein Blutzuckermessung Wert von <math>\leq 54</math> mg/dl bestätigte Hypoglykämien<sup>58</sup> zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Albiglutid in Kombination mit Metformin (3 (1,0 %) vs. 24 (7,8 %); RR = 0,13, 95 %-KI [0,04; 0,42], <math>p &lt; 0,001</math><sup>13</sup>).</p> <p>Unter Albiglutid in Kombination mit Metformin traten über den Zeitraum bis 164 Wochen weniger symptomatische, durch ein Blutzucker-</p>

<sup>58</sup> Post-hoc durchgeführte Analyse

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ckermessung mit einem Wert von <math>\leq 70</math> mg/dl bestätigte Hypoglykämien<sup>59</sup> auf als unter Glimepirid in Kombination mit Metformin (12 (4,0 %) vs. 66 (21,5 %); RR = 0,18, 95 %-KI [0,10; 0,33]<sup>60</sup>, <math>p &lt; 0,001</math><sup>61</sup>).</p> <p>Im zeitlichen Verlauf der nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien (vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellt bis Woche 104) zeigt sich eine deutliche Häufung der Hypoglykämien im Glimepiridarm zu Studienbeginn. Auch über den gesamten Studienverlauf trat auf niedrigerem Niveau eine höhere Anzahl von Hypoglykämien im Glimepiridarm als im Albiglutidarm auf.</p> <p>Die Verläufe des HbA1c-Werts erscheinen in den beiden Behandlungsgruppen nahezu identisch mit einer maximalen Senkung um ca. 0,8 Prozentpunkte zum Zeitpunkt 16 Wochen. Ab Woche 24 zeigt sich sogar eine stärkere Senkung des HbA1c-Wertes durch Albiglutid als durch Glimepirid. Die Ergebnisse zu Hypoglykämien sind daher nicht allein auf die Art der Glimepirid-Anwendung zurückzuführen und daher, mit bestehenden Unsicherheiten, interpretierbar.</p> <p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt nicht schwere Hypoglykä-</p>

<sup>59</sup> A priori geplante Analyse

<sup>60</sup> Eigene Berechnung des IQWiG von Effektschätzer und Konfidenzintervall, Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014.

<sup>61</sup> Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mien ein geringerer Schaden von Albiglutid (in Kombination mit Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin).</p> <p><i>Reaktionen an der Einstichstelle</i></p> <p>Der Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle war als Anzahl der Patienten, die Reaktionen an der Injektionsstelle bis mindestens Woche 104 aufwiesen, operationalisiert. Reaktionen an der Injektionsstelle wurden mithilfe von mehreren MedDRA Terms klassifiziert und beinhalteten entweder Ereignisse mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder andere lokale Ereignisse, die von den Prüfärzten als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz.</p> <p>Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die bis Woche 164 mindestens eine Reaktion an der Einstichstelle erlitten hatten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Albiglutid plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin (55 (18,2 %) vs. 26 (8,5 %); RR = 2,15, 95 %-KI [1,39; 3,33]<sup>12</sup>, p &lt; 0,001<sup>13</sup>). Gemäß Fachinformation traten Reaktionen an der Injektionsstelle (typischerweise mit Hautausschlag, Erythem oder Juckreiz an der Injektionsstelle) bei 15 % der mit Albiglutid gegenüber 7 % der mit allen Vergleichsmedikationen behandelten Patienten auf und führten bei 2 % aller mit Albiglutid behandelten Patienten zu einem Behandlungsabbruch. Reaktionen an der Injektionsstelle waren im</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Allgemeinen leicht ausgeprägt und erforderten keine Behandlung.</p> <p>In der mündlichen Anhörung gibt der pharmazeutische Unternehmer zudem an, dass von den betroffenen Patienten über 40 % eine einmalige Reaktion an der Injektionsstelle, weitere 20 % zwei Ereignisse und etwa 40 % drei oder mehr Ereignisse hatten. Die mediane Dauer der Reaktionen wurde mit sieben Tagen angegeben.</p> <p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle ein größerer Schaden von Albiglutid im Vergleich zu Glimperid.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich ein geringer Zusatznutzen von Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff). Dieser ist begründet in der Vermeidung von nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien. Dem gegenüber steht zwar ein größerer Schaden hinsichtlich der Reaktionen an der Einstichstelle, welcher jedoch nach Abwägung der jeweiligen klinischen Relevanz (symptomatische Hypoglykämien vs. Reaktionen an der Einstichstelle) eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht rechtfertigt.</p> <p>Fazit:</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen verbleiben ein positiver und ein negativer Effekt</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>für Albiglutid jeweils in der gleichen Endpunktkategorie (nicht schwere/schwerwiegende Nebenwirkungen). Unter Abwägung des Ausmaßes des Vorteils eines geringeren Schadens hinsichtlich bestätigter, symptomatischer Hypoglykämien mit dem Nachteil eines größeren Schadens hinsichtlich des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle, ergibt sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen von Albiglutid gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin), da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin) erreicht wird.</p> <p><b><u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet.</p> <p>Mit der HARMONY 3-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase III Studie hoher Qualität und niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene vor.</p> <p>Die Endpunkte schwere Hypoglykämien sowie symptomatische Hypoglykämien werden jedoch 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 Stoffwechse-</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>leinstellung 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. Es ist daher nicht anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen den hypoglykämischen Ereignissen beider Studienarme bei gleichzeitig identischer (oder stärkerer) Blutzuckerkontrolle unter Albiglutid (ab Woche 24) allein durch die beschriebene Glimepirid Anwendung erklärt werden können.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung weist die Studie HARMONY 3 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, die sich insbesondere hinsichtlich der Bewertung der Vermeidung von (nicht schweren) Hypoglykämien ergeben könnten, rechtfertigen jedoch aufgrund der methodischen Güte der Studie in Verbindung mit den übereinstimmenden HbA1c-Verläufen in beiden Behandlungsarmen, nicht eine Herabstufung auf einen Anhaltspunkt, so dass hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis für einen</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zusatznutzen ausgegangen wird.</p> <p><b><u>Fazit:</u></b></p> <p>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 Hinweis für einen Zusatznutzen für Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) vor.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Albiglutid (in Kombination mit Metformin) 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. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen (nicht schwere symptomatische Hypoglykämien). Eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als beträchtlich ist auch deswegen nicht gerechtfertigt, da insbesondere keine Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit sowie zur Lebensqualität vorliegen, die als bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu werten wären.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Evans M, Khunti K, Mamdani M, Galbo-Jorgensen CB, Gundgaard J, Bogelund M, Harris S. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health and quality of life outcomes*. 2013;11:90.
2. Fidler C, Elmelund Christensen T, Gillard S. Hypoglycemia: an overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs. *Journal of medical economics*. 2011;14(5):646-655.
3. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, Teige M, Koehler C, Bornstein S, Hanefeld M. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias. *Diabetes care*. 2014;37(2):516-520.

## 5.11 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	22.01.2015
Stellungnahme zu	Albiglutid (Eperzan®)
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers Str. 2-4 61352 Bad Homburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.01.2015 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Albiglutid (Eperzan®).</p> <p>Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt [1].</p> <p>Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly genannt) nimmt als Zulassungsinhaber von Huminsulin (als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsuline), sowie des kürzlich zugelassenen GLP-1 Rezeptoragonisten Dulaglutid, Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG.</p>	
<p><b>Transparenzgebot hinsichtlich der externen Gutachter</b></p> <p>Im Rahmen der Albiglutid-Nutzenbewertung hat das IQWiG nach eigenen Angaben einen medizinisch-fachlichen Berater und Patientenvertreter eingebunden. Welche Fragen genau gestellt wurden und welche Antworten genau gegeben wurden, lässt sich dem Gutachten des IQWiG jedoch nicht entnehmen. Es wird nur eine geraffte Kurzbewertung zur Verfügung gestellt. Dies genügt einem rechtsstaatlichen, transparenten Verwaltungsverfahren nicht.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Fragen und Antworten dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung steuern. Sowohl die Auswahl der Fragen durch das IQWiG, als auch die Antworten dieser externen Personen, werden naturgemäß durch Wertungen und Dispositionen der Fragenden und Antwortenden beeinflusst. Die Auswertung von Antworten ohne Wiedergabe der Fragen und Antworten im Wortlaut ist im Allgemeinen manipulationsanfällig.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 7 Zeile 22	<p><b>Die Herabstufung des Hinweises auf einen beträchtlichen Zusatznutzen zu einem Anhaltspunkt ist nicht gerechtfertigt</b></p> <p>Das IQWiG bestätigt in seinem Bericht, dass die Anwendung von Glimepirid in der Studie Harmony 3 [2] im Rahmen der Zulassung erfolgt, bemängelt jedoch die Beschränkung auf die zwei Dosisstufen von 2 mg und 4 mg und geht von einem hohen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien aus. Das hohe Verzerrungspotenzial sei dadurch gegeben, dass die Verfügbarkeit weiterer Dosisstufen das Risiko sowohl für Hyper- als auch für Hypoglykämien im Glimepirid-Arm hätte senken können. Dieser Argumentation folgt Lilly nicht.</p> <p>Begründung:</p> <p>Die Beschränkung auf zwei mögliche Dosierungen entspricht den Vorgaben für die Dosierung von Albiglutid, das zunächst in einer Dosierung von 30 mg wöchentlich eingesetzt wird, welche bei Bedarf auf 50 mg wöchentlich erhöht werden kann. Analog wurde die Glimepirid-Dosis gewählt mit einer niedrigen Startdosis die bei Bedarf um eine Eskalationsstufe gesteigert werden konnte. Die Kriterien für die Dosiserhöhung entsprechen daher in beiden Behandlungsgruppen der Zulassung und auch der Behandlungsrealität.</p>	<p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet.</p> <p>Mit der HARMONY 3-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase III Studie hoher Qualität und niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene vor.</p> <p>Die Endpunkte schwere Hypoglykämien sowie symptomatische Hypoglykämien werden jedoch 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 An-</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zudem wurden die HbA<sub>1c</sub> Verläufe von beiden Studienarmen vom IQWiG analysiert. In der Dossierbewertung zu Albiglutid heißt es: <i>"Bei der Betrachtung der zeitlichen Verläufe der Hypoglykämien und des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zeigte sich eine deutliche Häufung der Hypoglykämien im Glimepiridarm zu Studienbeginn und im weiteren Studienverlauf im Vergleich zu Albiglutid bei gleichzeitig nahezu identischem Rückgang des HbA<sub>1c</sub>-Wertes (bis ca. 24 Wochen)." [1]</i></p> <p>Dieser parallele Verlauf der HbA<sub>1c</sub>-Werte in beiden Behandlungsarmen spricht gegen ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien. In die gleiche Richtung lassen sich die Verläufe der Nüchternblutzucker-Werte in der Studie Harmony 3 interpretieren, die in zeitlich noch engerem Bezug zum Hypoglykämierisiko stehen als die HbA<sub>1c</sub>-Werte und bis etwa zur Woche 20 einen nahezu identischen Abfall aufweisen, der zudem parallel zum Rückgang der HbA<sub>1c</sub>-Werte verläuft. [2]</p> <p>Der allmähliche Anstieg beider Parameter unter Glimepirid vom zweiten Halbjahr an ist mit dem bekannten Wirkverlust der Sulfonylharnstoffe vereinbar: für Glibenclamid wurde in einer vergleichenden Untersuchung vom 7. Behandlungsmonat an ein HbA<sub>1c</sub>-Anstieg um 0,24 % gegenüber 0,14 % unter Metformin beschrieben. [3]</p> <p>Gegen eine Verzerrung spricht auch, dass unter Albiglutid mehr Patienten HbA<sub>1c</sub>- Werte unter 6,5/7,0/7,5 % erreichten als unter</p>	<p>fangsdosierung von 2 mg Glimepirid, auch unter Berücksichtigung des Versorgungsalltags in Deutschland, rechtfertigen. Es ist daher nicht anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen den hypoglykämischen Ereignissen beider Studienarme bei gleichzeitig identischer (oder stärkerer) Blutzuckerkontrolle unter Albiglutid (ab Woche 24) allein durch die beschriebene Glimepirid Anwendung erklärt werden können.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung weist die Studie HARMONY 3 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, die sich insbesondere hinsichtlich der Bewertung der Vermeidung von (nicht schweren) Hypoglykämien ergeben könnten, rechtfertigen jedoch aufgrund der methodischen Güte der Studie in Verbindung mit den übereinstimmenden HbA<sub>1c</sub>-Verläufen in beiden Behandlungsarmen, nicht eine Herabstufung auf einen Anhaltspunkt, so dass hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Glimepirid, und dass eine antihyperglykämischen Rescue-Medikation bis über das erste Studienjahr hinaus in beiden Behandlungsarmen gleich häufig erforderlich war [4].</p> <p>Daher ist aus Sicht von Lilly eine Herabstufung des Zusatznutzens von „Hinweiß“ auf einen „Anhaltspunkt“ aufgrund eines erhöhten Verzerrungspotentials durch die Glimepirid-Dosierung nicht gerechtfertigt.</p> <p><b>Berücksichtigung des patientenrelevanten Endpunktes „Gewichtsveränderung“</b></p> <p>Der pU hatte in seinem Dossier die klinische Relevanz einer Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Patienten mit T2DM erläutert (M4B, S. 50, [5]) und auf Basis der präsentierten Vorteile von Albiglutid gegenüber der ZVT Glimepirid (M4B, S. 108ff, [5] (GlaxoSmithKline, 2014)) einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gefordert (M4B, S. 347, [5]). Abweichend vom Vorgehen des pU wurde vom IQWiG für die vorliegende Bewertung der Endpunkt Gewicht nur ergänzend dargestellt und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. [1]</p> <p>Die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), der Deutschen Diabetes Gesellschaft</p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM- NutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich jegliche Gewichtsveränderung auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 33 ff.	<p>(DDG) wie auch die NVL weisen auf die Bedeutung der Vermeidung einer Gewichtszunahme bei Typ-2-Diabetikern hin. [6,7,8]</p> <p>In den Therapieempfehlungen der AKdÄ wird die Vermeidung der Gewichtszunahme als Maßnahme zur Prävention makrovaskulärer Erkrankungen aufgeführt, die Gewichtsneutralität als günstige Eigenschaft und eine Gewichtszunahme neben Hypoglykämien als unerwünschte Wirkung bezeichnet. [6] Auch in der evidenzbasierten Leitlinie der DDG wird eine Gewichtsneutralität oder -abnahme als Vorteil und eine Gewichtszunahme als Nachteil der Diabetes-Therapien beschrieben. Weiter wird ausgeführt, dass eine Blutzuckerzielwert-nahe Einstellung nur dann angestrebt werden soll, wenn sie nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht [8]. In den Praxisempfehlungen der DDG wird die Erreichung eines HbA1c-Ziels &lt;6,5% unter Vermeidung von Hypoglykämien und ausgeprägter Gewichtszunahme als primäres Therapieziel aufgeführt und ausgeführt, dass bei Übergewicht eine Gewichtsreduktion anzustreben ist. [9] In der NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes wird eine Gewichtszunahme als Schaden dargestellt und als häufige unerwünschte Nebenwirkung bezeichnet. Darüber hinaus wird darin eine Gewichtsreduktion &gt;5% (bei Patienten mit einem BMI &gt;27 und ≤35 kg/m<sup>2</sup> bei Baseline) und &gt;10% (BMI &gt;35 kg/m<sup>2</sup> bei Baseline) als Therapieziel zur Verbesserung der Stoffwechselsitua-</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tion empfohlen. [7]</p> <p>Nach Auffassung von Lilly ist eine Körpergewichtszunahme als unerwünschte Nebenwirkung und eine Beibehaltung oder Reduktion des Körpergewichts in Hinblick auf die Vermeidung makrovaskulärer Ereignisse bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern patientenrelevant und deswegen im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>In der Studie Harmony 3 wurde eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = 2,37, 95 %-KI [-3,03; -1,71], p &lt;0,0001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

1. IQWiG-Berichte – Nr. 268, Albiglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag: A14-36, Version: 1.0, Stand: 23.12.2014 Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-664/2014-12-23\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Albiglutid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-664/2014-12-23_Nutzenbewertung-IQWiG_Albiglutid.pdf) (Abgerufen: 15.01.2015)
2. Ahrén B, et al. HARMONY 3: 104-Week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2141-8. doi: 10.2337/dc14-0024. Epub 2014 Jun 4; DOI: 10.2337/dc14-0024
3. Kahn SE et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43
4. Ahrén B, et al. HARMONY 3: 104-Week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2141-8., Supplementary data.
5. GLAXOSMITHKLINE 2014. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Albiglutid (Eperzan®) Modul 4 B: Typ 2 Diabetes Add-on Kombinationstherapie mit Metformin.
6. AKDÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus.
7. BUNDESÄRZTEKAMMER, KASSENÄRZTLICHE, B. & ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN, F. 2013. *RE: Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung: Version 3*.
8. MATTHAEI, S., BIERWIRTH, R., FRITSCH, A., HÄRING, H.-U., JOOST, H. G., KELLERER, M., KLOOS, C., KUNT, T., M, N., SCHERNTHANER, G., SIEGEL, E. & THIENEL, F. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie*, 4 S.32-64.
9. MATTHAEI, S., BIERWIRTH, R., FRITSCH, A. & AL., E. 2011. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft - Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie*, 2011, 131-136.

## 5.12 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	23.01.2015
Stellungnahme zu	Albiglutid (Eperzan <sup>®</sup> )
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>AstraZeneca möchte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Albiglutid (Eperzan®) Stellung nehmen. AstraZeneca ist mit einem Portfolio an Diabetesprodukten in Deutschland vertreten, u.a. ein GLP-1-Agonist, weshalb AstraZeneca von dem Verfahren zu Albiglutid (Glaxo-Smith-Kline) direkt betroffen ist.</p> <p><b>Gewichtsveränderung ist ein patientenrelevanter Endpunkt</b></p> <p><u>IQWiG Argumentation</u></p> <p>S. 60</p> <p><i>Der pU stuft Gewichtsveränderungen als patientenrelevanten Endpunkt ein und argumentiert, dass diese klinisch relevant seien. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Zur Einschätzung dieses Endpunkts siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16) [7].</i></p> <p><u>Position AstraZeneca</u></p> <p>Die Vermeidung therapiebedingter Gewichtszunahme ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der im Rahmen von Nutzenbewertungen antidiabetischer Therapien aus folgenden Gründen Berücksichtigung finden sollte:</p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM- NutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich jegliche Gewichtsveränderung auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt.</p> <p>In der Studie Harmony 3 wurde eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = 2,37, 95 %-KI [-3,03; -1,71], p &lt;0,0001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Negative substanzspezifische Wirkungen auf das Gewicht sind eine bekannte Nebenwirkung von Sulfonylharnstoffen (Ratiopharm GmbH, 2010), welche nach dem aktuellen Stand der Forschung auch als patientenrelevant angesehen wird. Dementsprechend definieren aktuelle Leitlinien (z. B. NVL) die Vermeidung von therapiebedingter Gewichtszunahme als ein wichtiges Therapieziel. (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013)</li><li>• Die EMA schätzt Gewichtszunahme als eine unerwünschte Nebenwirkung von Medikamenten für die Behandlung von Typ 2-Diabetes mellitus ein und setzt voraus, dass die neuen Substanzen keine Gewichtszunahme hervorrufen sollten. <i>A new glucose-lowering agent should preferably show a neutral or beneficial effect on parameters associated with cardiovascular risk (e. g. body weight, blood pressure, lipid levels)..... Weight gain is frequent in diabetic patients trying to implement intensive glucose control. The evolution of body weight will also be taken into account in the global evaluation of the efficacy and safety, particularly in type 2 diabetic patients.</i></li><li>• Das IQWiG hat seinerseits im Rahmen von früheren Nutzenbewertungen die Gewichtszunahme als patientenrelevanten Endpunkt identifiziert. „Veränderungen im Körpergewicht bzw. BMI treten häufig bei einer Behandlung mit blutzuckersenkenden Medikamenten auf und werden als unerwünschtes Ereignis eingestuft“ (IQWiG-Projekt A05-05A: Nutzenbewertung Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2); „Ein unter vielen Blutzucker senkenden Therapien regelmäßig auftretendes unerwünschtes Ereignis ist eine Gewichtszunahme.“ (IQWiG-Projekt A05-23: Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide).</li></ul>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>In der Literatur wird ein potenzieller Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und Mortalität bei übergewichtigen Typ 2-Diabetikern diskutiert.(Lean,ME et al., 1990; Logue,J et al., 2013; Sjöström,L et al., 2012; Williamson,DF et al., 1995)</li></ul> Eine ausführliche Darstellung dieser Gründe mit Angabe von Referenzen ist unserer Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Forxiga® vom 05.04.2013 sowie zur Nutzenbewertung von Xigduo vom 05.06.2014 zu entnehmen.(Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA et al., 2013, AstraZeneca GmbH, 2014).	

## Literaturverzeichnis

1. Ratiopharm GmbH. Fachinformation: Glib-ratiopharm® S Tabletten. 2010. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/004250>.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes, Langfassung, 1. Auflage. 2013 [Zugriff: 4.12.2014]. URL: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf)
3. IQWiG. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-05A. 26.11.2008 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-05A\\_AB\\_Glitazone\\_zur\\_Behandlung\\_des\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf).
4. IQWiG. Exenatide bei Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report. 17.9.2007 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-23\\_Rapid\\_Report\\_Bewertun\\_des\\_therapeutischen\\_Nutzen\\_von\\_Exenatide.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf).
5. Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. Diabet Med 1990; 7 (3): 228-233.
6. Logue J, Walker JJ, Leese G, Lindsay R, McKnight J, Morris A, et al. Association between BMI measured within a year after diagnosis of type 2 diabetes and mortality. Diabetes care 2013; 36 (4): 887-893.
7. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. JAMA 2012; 307 (1): 56-65.
8. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. Am J Epidemiol 1995; 141 (12): 1128-1141.
9. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA, AstraZeneca GmbH. Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Forxiga [unveröffentlicht]. 5-4-2013.
10. AstraZeneca GmbH. Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Xigduo [unveröffentlicht]. 5-6-2014.

### 5.13 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	20.01.2015
Stellungnahme zu	Albiglutid / Eperzan®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.10.2014 hat für Albiglutid mit dem Handelsnamen Eperzan® ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.01.2015 den IQWiG-Bericht - Nr. 268 (Dossierbewertung A14-36) Albiglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 2 SGB V im Internet veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, da sie selbst ein Produkt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II vertreibt und sich mit einem anderen Produkt im Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V befindet.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V nimmt die Novartis Pharma GmbH zu folgenden Punkten Stellung:

- 1) Berücksichtigung der Daten zu schweren Hypoglykämien,
- 2) Bewertung der Therapiebedürftigkeit basierend auf dem HbA1c-Wert bei Studienbeginn.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3) Berücksichtigung der Daten zu schweren Hypoglykämien</b></p> <p>Das IQWiG vermerkt auf Seite 62 unten: „Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlehydraten gegeben wäre.“</p> <p>Daten zu diesem Endpunkt werden daher vom IQWiG in der Regel nicht betrachtet bzw. in diesem konkreten Fall nur über die Operationalisierung als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Dies ist aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar, da im Rahmen der Nutzenbewertung patientenrelevante Endpunkte betrachtet werden sollen. Wenn ein schwer unterzuckerter Diabetiker sich aus dieser Notsituation nicht mehr selbst helfen kann und auf Fremdhilfe angewiesen ist, ist es aus Patientensicht irrelevant, ob der potentiell lebensbedrohliche Zustand über einen Laien mit oraler Gabe von Kohlehydraten abgewendet werden kann oder durch einen Arzt z.B. mit Hilfe eine intravenösen Glukosegabe.</p> <p>Sowohl die europäische Zulassungsbehörde (1) als auch die Nationalen Versorgungsleitlinien (NVL) (2) definieren die schwere Hypoglykämie als eine Situation, in der Fremdhilfe erforderlich ist. Dies ist hier gegeben.</p> <p>Auch wenn die NVL im weiteren Verlauf des Textes darauf hinweist, dass es die Möglichkeit gibt, die klinische Diagnose eindeutiger zu stel-</p>	<p>In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien in der Studie HARMONY 3 schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA)<sup>62</sup>, 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. Aus dem Studienbericht ist jedoch ersichtlich, dass die einzige in der Studie aufgetretene schwere Hypoglykämie ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war und somit per Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses davon auszugehen ist, dass es sich bei der notwendigen Fremdhilfe um medizinische Hilfe handelte. Aus diesem Grunde ist davon auszugehen, dass eine adäquate Operationalisierung vorliegt, die für die Bewertung herangezogen wird.</p> <p>In der Studie HARMONY 3 trat für den Zeitraum bis Woche 164 insgesamt eine schwere Hypoglykämie (unter Glimepirid + Metformin) auf, im Albiglutid-Arm trat keine schwere Hypoglykämie auf. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Ein größerer oder geringerer Schaden für</p>

<sup>62</sup> 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>len, ist es nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG die auf diese Weise operationalisierten Daten zu diesem Endpunkt, der nach üblichen nationalen und internationalen Standards definiert ist, ablehnt. Wenn man der Kritik des IQWiG grundsätzlich folgen würde, wäre es zielgerichteter, über eine entsprechende Darstellung des (ggf. höheren) Verzerrungspotentials für diesen speziellen Endpunkt zu argumentieren, anstatt die verfügbaren Daten zum Endpunkt in seiner ursprünglichen Definition gänzlich abzulehnen.</p>	<p>Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimperid + Metformin ist damit nicht belegt.</p>
<p><b>4) Bewertung der Therapiebedürftigkeit basierend auf dem HbA1c-Wert bei Studienbeginn</b></p> <p>Das IQWiG führt auf Seite 28 des Bewertungsberichts an: „Der HbA1c-Wert lag in beiden Studienarmen zum Studienbeginn im Mittel bei 8,1% und bei etwa 50% der Patienten zu Studienbeginn unter 8,0%. Dabei bleibt unklar, ob vor dem Hintergrund der heutigen Erkenntnis für alle eingeschlossenen Patienten von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden kann.“</p> <p>Die NVL (2), die im November 2014 aktualisiert wurde, definiert den HbA1c-Zielkorridor zur Primärprävention von Folgekomplikationen im Bereich von 6,5 % bis 7,5 % (48 bis 58 mmol/mol). Die Leitlinie führt zu diesem Thema auf Seite 25 weiter aus: „„Zielwerte“ bzw. „Zielkorridore“ informieren den Arzt, die diabetologisch geschulte Fachkraft und den Patienten über einen im Regelfall medizinisch optimalen Wert bzw. Wertkorridor.“</p> <p>Auch wenn der zwischen Arzt und Patient individuell festgelegte Zielwert ein anderer sein kann (und dies ist am Ende auch in vielen anderen Indikationen wie beim Bluthochdruck oder der Dyslipidämie der</p>	<p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet.</p> <p>Mit der HARMONY 3-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase III Studie hoher Qualität und niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene vor.</p> <p>Die Endpunkte schwere Hypoglykämien sowie symptomatische Hypoglykämien werden jedoch als potenziell verzerrt eingestuft. Dies ergibt sich aus dem in der Studie angewendeten Dosierungsschema von Glimperid. Gemäß Zulassung beträgt die Anfangsdosierung von Glimperid 1 mg. Auch eine initiale Gabe von 2 mg Glimperid ist aus der Angabe der Fachinformation ableitbar. Eine schrittweise Erhöhung, bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung auf 2, 3 oder 4 mg Glimperid ist gemäß Fachinformation möglich. Dosen von mehr als 4 mg Glimperid 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 Glimperid erfolgen. Die Dosierungen 1 und 3 mg Glimperid standen zwar nicht zur Verfügung, die Patienten hatten jedoch im Mittel einen hohen Ausgangs-HbA1c Wert von 8,1 % und Nüchtern-Blutzuckerwerte zwi-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fall), liegt für diesen Zielkorridor laut Leitlinien eine starke Empfehlung aufgrund der vorliegenden Evidenz vor. Dieser sollte damit auch Grundlage der Bewertung sein. Es ist damit klarzustellen, dass der HbA1c-Bereich, bei denen sich das Einschlusskriterium der Studie (HbA1c-Wert von 7,0-10,0%) und das obere Ende des Zielkorridors überlappen, damit nur von 7,0% bis 7,5% reicht.</p>	<p>schen 160 – 180 mg/dl in beiden Behandlungsarmen, die eine Anfangsdosierung von 2 mg Glimepirid, auch unter Berücksichtigung des Versorgungsalltags in Deutschland, rechtfertigen. Es ist daher nicht anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen den hypoglykämischen Ereignissen beider Studienarme bei gleichzeitig identischer (oder stärkerer) Blutzuckerkontrolle unter Albiglutid (ab Woche 24) allein durch die beschriebene Glimepirid Anwendung erklärt werden können.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung weist die Studie HARMONY 3 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, die sich insbesondere hinsichtlich der Bewertung der Vermeidung von (nicht schweren) Hypoglykämien ergeben könnten, rechtfertigen jedoch aufgrund der methodischen Güte der Studie in Verbindung mit den übereinstimmenden HbA1c-Verläufen in beiden Behandlungsarmen, nicht eine Herabstufung auf einen Anhaltspunkt, so dass hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.</p>

## D. Anlagen

### 2. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# **Mündliche Anhörung**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Albiglutid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. Februar 2015

von 15.42 Uhr bis 16.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Hennig  
Herr Dr. Welte  
Frau Dr. Seidel  
Frau Unmüßig

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Dr. Kleine-Vossbeck  
Frau Dr. Peters

Angemeldeter Teilnehmer für die **Forschergruppe Diabetes e. V. am Helmholtz Zentrum München:**

Herr Prof. Dr. Schnell

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Gabler  
Herr Dr. Trampisch

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Dr. Bartmus  
Herr Dr. Fresenius

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Orben  
Herr Dr. Werner

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG):**

Frau Prof. Dr. Kellerer  
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden:**

Herr Prof Dr. Birkenfeld

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Nicolay  
Frau Beck

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AstraZeneca:**

Frau Merens  
Frau Wilkens

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Klebs  
Frau Dr. Koch

Beginn der Anhörung: 15.42 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Es geht um einen Wirkstoff zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Basis des Stellungnahmeverfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 23. Dezember 2014, in der das IQWiG für die Anwendungsgebiete A, C und D keinen Zusatznutzen gesehen hat, für das Anwendungsgebiet B1 Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen, für das Anwendungsgebiet B2 keinen Zusatznutzen.

Es sind eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen. Stellung haben genommen GSK – klar, als pharmazeutischer Unternehmer –, der Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die Forschergruppe Diabetes am Helmholtz Zentrum München, Professor Dr. Birkenfeld vom Universitätsklinikum Dresden, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk und der vfa.

Ich begrüße heute hier – ich bedaure, dass ich jetzt die Namen durchdeklinieren muss, aber das müssen wir für das Protokoll haben – Herrn Dr. Hennig, Herrn Dr. Welte, Frau Dr. Seidel und Frau Unmüßig von GlaxoSmithKline, Frau Dr. Kleine-Vossbeck und Frau Dr. Peters von Janssen-Cilag, Herrn Professor Dr. Schnell von der Forschergruppe Diabetes am Helmholtz Zentrum, Herrn Dr. Gabler und Herrn Dr. Trampisch von Boehringer, Herrn Dr. Bartmus und Herrn Dr. Fresenius von MSD – das mit dem Namen ist irgendwie unpassend, aber gut, daran kann man nichts ändern –,

(Heiterkeit)

Frau Orben und Herrn Dr. Werner vom vfa, Frau Professor Dr. Kellerer und Herrn Professor Dr. Müller-Wieland von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Herrn Professor Dr. Birkenfeld von der Universitätsklinik Dresden, Frau Dr. Nicolay und Frau Beck von Lilly, Frau Merens und Frau Wilkens von AstraZeneca, Herrn Dr. Klebs und Frau Dr. Koch von Novartis. Dann haben wir Sie alle. Seien Sie uns nochmals herzlich willkommen.

Ein kleiner verfahrensmäßiger Hinweis, auch wenn er für diejenigen, die häufiger hier sind, langweilig wird: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bei jeder Wortmeldung das Mikrofon benutzen und entsendende Organisation oder Unternehmen nennen.

Aus meiner Sicht sollten heute in der Anhörung neben den Punkten, die aus Ihrer Sicht wichtig sind, vor allem die Fragestellungen hinsichtlich des Verzerrungspotenzials bei den Hypoglykämieendpunkten, hier insbesondere Titration bzw. Dosiserhöhung von Glimepirid, HbA1c- bzw. NPG-Verläufen, der Vermengung und Gewichtung potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen, der unberücksichtigten Endpunkte, vor allem asymptomatischen Hypoglykämien, Gewichtsreduktion, Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, Pankreatitis, unerwünschten Ereignissen also von besonderem Interesse, und auch die Frage, wieso keine Daten zur Lebensqualität vorliegen, besprochen werden. Das wäre möglicherweise relevant für die Beurteilung der Reaktionen an der Injektionsstelle. Dies sind aber nur drei, vier Punkte, die uns ins Auge gesprungen sind, die wir auf alle Fälle abarbeiten müssen. Ich würde zunächst dem pU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht kurz die wesentlichen Punkte aus der Stellungnahme darzustellen, und danach würden wir in eine hoffentlich muntere und zielführende Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer möchte beginnen? – Frau Seidel, bitte schön.

**Frau Dr. Seidel (GlaxoSmithKline):** Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, dass wir als Firma GSK im Rahmen dieser Anhörung nochmals unseren Standpunkt zur Nutzenbewertung von Albiglutid vorbringen und mit Ihnen diskutieren dürfen. Auf die von Ihnen, Herr Hecken, genannten Punkte möchte ich sehr gerne im Folgenden eingehen, denn das sind auch aus unserer Sicht die Punkte, die uns hier besonders wichtig sind.

Als Erstes möchte ich meine Kollegen vorstellen, die mit mir hier vertreten sind. Mein Name ist Daniela Seidel, ich bin Ärztin und leite bei GlaxoSmithKlein den medizinischen Fachbereich, zu dem auch Diabetes gehört. An meiner Seite Frau Unmüßig, die Sie schon aus einer der vorherigen Anhörungen kennen, sie ist Managerin im Bereich Gesundheitsökonomie, Herr Robert Welte, den Sie auch schon in dieser Runde kennen, er leitet den Bereich neue Produkte und Gesundheitsökonomie bei GSK, und mein Kollege Michael Hennig, er leitet den Bereich Biostatistik und Epidemiologie bei GSK.

Zunächst einmal darf ich sagen, dass wir den Bericht des IQWiG zu Albiglutid und seine Schlussfolgerungen grundsätzlich sehr begrüßen, denn das Institut ist zu der Einschätzung gekommen, dass für Albiglutid in Kombination mit Metformin ein Zusatznutzen vorliegt – grundsätzlich, auf die Details komme ich gleich noch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich wollte schon Schluss machen.

(Heiterkeit)

**Frau Dr. Seidel (GlaxoSmithKline):** Nein, so schnell und so einfach – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist die fünfte Anhörung am heutigen Tag. Wir haben schon Prostatakrebs, wir haben schon HIV diskutiert. Ich hatte jetzt schon Hoffnung.

(Heiterkeit)

**Frau Dr. Seidel (GlaxoSmithKline):** Das ist uns bewusst. – Ich sage immer: Wir begrüßen es grundsätzlich, möchten natürlich bei einigen Dingen weiter ins Detail gehen.

Ganz kurz zu unserer Substanz. Da brauche ich, glaube ich, nicht weit auszuholen. Albiglutid ist ein Vertreter der GLP-1-Rezeptor-Agonisten, wird einmal wöchentlich subkutan mit einem Fertigen injiziert. Basis für die Zulassung war das HARMONY-Studienprogramm, acht Phase-III-Studien mit über 5.000 Patienten. Da wurde Albiglutid mit diversen Vergleichsmedikamenten verglichen. Für die heutige Diskussion steht eine Studie im Mittelpunkt, und das ist die Studie HARMONY 3, und auf die möchten wir auch fokussieren. Da wurde Albiglutid mit Glimperid verglichen. Glimperid ist die Vergleichstherapie, die auch vom G-BA bestimmt wurde. Auf der Basis dieser Studie ist das IQWiG zu der Einschätzung gekommen, dass ein Anhaltspunkt für einen „geringen“ Zusatznutzen vorliegt. Wir möchten heute natürlich darlegen, warum aus unserer Sicht, basierend auf den Ergebnissen der Studie, wir weiterhin überzeugt sind, dass ein Hinweis für einen „beträchtlichen“ Zusatznutzen für Albiglutid vorliegt.

Zwei Punkte sind für uns besonders wichtig, und die haben Sie, Herr Hecken, auch bereits erwähnt. Das ist zum einen das Verzerrungspotenzial bei den Hypoglykämien, zum anderen die Abwägung der klinischen Relevanz von Hypoglykämien mit den Reaktionen an der Injektionsstelle. Auf diese beiden Punkte möchte ich im Folgenden gern näher eingehen.

Lassen Sie mich zunächst zum Verzerrungspotenzial bei den Hypoglykämien kommen. Das IQWiG kommt zu der Einschätzung, dass für den Endpunkt Hypoglykämien ein hohes Verzerrungspotenzial besteht. Deshalb wurde die Aussagesicherheit lediglich als Anhaltspunkt eingestuft, denn nach der Einschätzung des Instituts liegt es an der Dosierung des Glimepirids – das Thema der Glimepiriddosierung wurden bereits in vielen Diabetes-Dossiers hier in extenso diskutiert –, der Initialdosis und der weiteren Dosissteigerung. Laut IQWiG könnten das Auswirkungen auf die Häufigkeit von Hypoglykämien in dem Glimepiridarm gehabt haben. Hier möchte ich ins Detail gehen.

In der HARMONY-3-Studie wurde im Glimepiridarm mit 2 mg begonnen, im Albiglutidarm mit 30 mg. Die Patienten waren mit Metformin vorbehandelt und hatten im Mittel einen Nüchternblutzucker von 170 mg/dl und einen HbA1c von 8,1 Prozent. Bei diesen Ausgangswerten denken wir, dass 2 mg durchaus eine adäquate Startdosis sind. Die Dosis konnte dann abhängig von der Blutzuckereinstellung in beiden Behandlungsarmen nach identischen Kriterien gesteigert werden, und zwar auf 4 mg bei Glimepirid und auf 50 mg bei Albiglutid. Man sieht im Ergebnis, dass der HbA1c-Verlauf und der Nüchternblutzuckerlauf in den ersten 24 Behandlungswochen exakt der gleiche war. Im weiteren Verlauf der Studie war der Albiglutidarm sogar niedriger gelegen. Trotzdem kam es über den gesamten Studienverlauf immer zu statistisch signifikant weniger Hypoglykämien.

Dass die Dosierung von Glimepirid zulassungskonform ist, darüber müssen wir, denke ich, nicht mehr diskutieren. Das hat zum einen das IQWiG anerkannt, und es gibt auch eine Stellungnahme des BfArM. Die entscheidende Frage ist nun: Sind die Ergebnisse zu den Hypoglykämien verzerrt, weil nicht alle sechs theoretisch möglichen Dosen in dieser Studie verwendet werden konnten? Wir haben uns hier wirklich sehr intensiv darum gekümmert, diese Frage zu beantworten. Wir sind in zweierlei Hinsicht vorgegangen. Zum einen haben wir uns gefragt: War die Startdosis von 2 mg zu hoch? Um diese Frage zu beantworten, haben wir eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der wir die ersten vier Wochen ausgeschlossen haben; denn wenn die Startdosis zu hoch gewesen wäre, hätte sich dieser Effekt ja in den ersten vier Wochen zeigen müssen. Das Ergebnis ist: Es kommt praktisch das Gleiche heraus, ob man den gesamten Zeitraum betrachtet oder die ersten vier Wochen ausschließt und den Folgezeitraum betrachtet. Deshalb das Ergebnis aus unserer Sicht: Die Startdosis hatte hier keinen entscheidenden Einfluss.

Die zweite Frage – auch die wurde in diversen Verfahren diskutiert –: Ist die Dosissteigerung ein Nachteil für Glimepirid gewesen? Dafür haben wir wieder eine Untersuchung gemacht. Wir haben nämlich geschaut: Wo traten denn die Hypoglykämien auf? Traten die bei der niedrigen Dosis, 2 mg, auf, oder traten die bei Patienten auf, die auf die 4 mg hochtitriert wurden? Auch hier hat sich gezeigt, dass eher bei der niedrigen Dosis die Hypoglykämien aufgetreten sind und nicht in der Gruppe, die gesteigert wurde. Auch das spricht für uns dafür, dass hier durch die Dosissteigerung keine zusätzlichen Hypoglykämien bei Glimepirid provoziert wurden.

Als Letztes muss man sagen: Die Robustheit der Daten, egal wie man Hypoglykämien anschaut, die symptomatischen Blutzucker unter 70 mg/dl, Blutzucker unter 54 mg/dl, immer haben wir einen deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil für Albiglutid mit einer Risikoreduktion um die 80 Prozent. Deshalb kann man aus unserer Sicht die Frage, ob die Ergebnisse bei den Hypoglykämien durch die Dosierung von Glimepirid verzerrt sind, klar mit Nein beantworten. Es spricht alles dafür, dass diese deutliche Risikoreduktion substanzspezifi-

sche Aspekte des Glimpirids widerspiegelt und nicht durch die Dosis und die Dosissteigerung hervorgerufen wurde.

Lassen Sie mich zum zweiten Punkt kommen, und der ist mir fast noch wichtiger. Hier geht es um die Abwägung der klinischen Relevanz von Hypoglykämien versus die Reaktionen an der Einstichstelle. Das IQWiG kommt hier zu der Einschätzung, dass der Nachteil der Reaktionen an der Injektionsstelle den Vorteil bei den Hypoglykämien zwar nicht vollständig aufheben kann, aber das Ausmaß des Zusatznutzens wird von „beträchtlich“ auf „gering“ abgeschwächt. Ganz klar – ich glaube, darüber brauchen wir nicht zu diskutieren –, beim Endpunkt „Reaktionen an der Injektionsstelle“ besteht ein Nachteil von Albiglutid, das gestehen wir hier auch vollkommen zu. Man muss sich aber bewusst sein: Über welchen Nachteil sprechen wir hier, welches Schadenspotenzial ist damit verbunden? Dazu möchte ich aus der Fachinformation zitieren. Da heißt es: Die Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht ausgeprägt, und typischerweise handelt es sich um Hautausschlag, Erythem und Juckreiz an der Injektionsstelle. – Dem gegenüber stehen Hypoglykämien. Die sind bekanntermaßen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden, mit einer erhöhten Mortalität, aber auch mit einem erhöhten akuten Gefährdungspotenzial für Patienten. Nicht zuletzt aus diesem Grund hat auch die Nationale Versorgungsleitlinie für Diabetes die Vermeidung von schweren Hypoglykämien als oberstes Therapieziel einer antidiabetischen Therapie ausgegeben. Das gelingt laut NVL am besten durch den Einsatz von Therapieoptionen, die kein bzw. nur ein sehr geringes Hypoglykämierisiko besitzen, wie zum Beispiel mit Albiglutid; denn diese Substanz hat per se nicht die Möglichkeit, Hypoglykämien auszulösen. Die Insulinsekretion des Pankreas wird blutzuckerabhängig getriggert und nicht quasi unabhängig wie beim Sulfonylharnstoff. Schlussendlich ist es aber eine klinische Einschätzung, die der G-BA für diesen Endpunkt erstmals treffen muss, wie Hypoglykämien gegen die Reaktionen an der Injektionsstelle aufgewogen werden können und müssen.

Damit komme ich zum Schluss. Aufgrund der dargestellten Argumentation sind wir weiterhin überzeugt, dass für Albiglutid in Kombination mit Metformin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen besteht. Wir freuen uns darauf, diese Argumente in der heutigen Anhörung mit Ihnen zu diskutieren. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Seidel. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte auf Ihre beiden Punkte antworten und auf sie eingehen. Sie haben gerade die Zahlen für den Nüchternblutzucker und auch für den mittleren HbA1c-Wert zu Studienbeginn genannt und daraus geschlossen, dass eine Startdosis von 2 mg adäquat ist. Ich denke nicht, dass man auf Basis eines Mittelwerts über eine Studienpopulation unbedingt auf die individuell zu gebende Startdosis schließen kann. – Dies vielleicht als Eingangsstatement.

Zur Startdosis. Wir sind uns einig, dass die Dosierung von Glimpirid fachinformationskonform gegeben worden ist. Trotzdem – auch das sieht die Fachinformation vor – ist eine individuelle Anpassung notwendig. Die Dosierungen von 1 mg und 3 mg sind den Ärzten und damit auch den Patienten einfach vorenthalten worden. Das heißt, es ist zwar innerhalb der Zulassung von Glimpirid, aber die Zulassung ist nicht ausgereizt worden. Das heißt, man hat keine Information darüber, wie viele Patienten eigentlich mit 1 mg hätten starten müssen und bei wie vielen Patienten von denen, die mit 1 mg gestartet sind, die Dosierung überhaupt im Verlauf der Studie auf 2 mg hätte erhöht werden müssen. Auch wenn man eine Sensitivi-

tätsanalyse der Hypoglykämien im Verlauf macht und sieht, dass bei den Patienten mit 2 mg vermehrt Hypoglykämien auftreten, heißt das noch lange nicht, dass die alle adäquat dosiert worden sind. Auch eine Sensitivitätsanalyse, die die ersten vier Wochen ausblendet, beantwortet diese Frage nicht, weil auch da genau das gleiche Problem dahinterliegt. Es ist aus unserer Sicht auch völlig unklar, aus welchem Grund die Studie so angelegt worden ist, wie sie angelegt worden ist; denn man hätte ohne Weiteres so vorgehen können, dass man die Glimepiriddosis einfach ausreizt und dass die Patienten tatsächlich gemäß ihrer individuellen Bedürfnisse therapiert werden. Das wäre durchaus möglich gewesen. Deswegen bleibt schlussendlich eine Unsicherheit, was die Hypoglykämien angeht.

Zur Abwägung von Hypoglykämien und Reaktionen an der Injektionsstelle. Für die Bewertung haben wir die Situation vorgefunden, dass es einen Anhaltspunkt für geringeren Schaden bei Hypoglykämien und einen Hinweis auf einen beträchtlichen Schaden bei den Reaktionen an der Injektionsstelle gibt, und diese gegenübergestellt. Natürlich haben wir nicht gesagt, das wiegen wir komplett auf. Wir haben durchaus den Stellenwert der Reaktionen an der Injektionsstelle einbezogen. Deswegen sind wir nur bei „gering“ gelandet. Das ist einfach der Grund.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte replizieren?

**Frau Dr. Seidel (GlaxoSmithKline):** Sie haben richtig gesagt, die Werte, die ich zitiert hatte, 170 mg/dl und 8,1 Prozent beim HbA1c, waren Mittelwerte, und Mittelwerte haben natürlich eine gewisse Streuung, sodass man hier nicht sicher sein kann, dass wirklich exakt für jeden Patienten die richtige Startdosis gewählt wurde. Allerdings muss man beim Studiendesign, gerade bei einer solchen großen Studie – es war eine vierarmige Studie; wir betrachten hier nur den Arm Albiglutid und Glimepirid – gewisse Kompromisse im Design eingehen. Auch Albiglutid hat zwei Dosen, 30 mg und 50 mg. Denen hat man zwei Dosen Glimepirid gegenübergestellt, 2 mg und 4 mg, um einfach ein praktikables Studiendesign an dieser Stelle zu ermöglichen. – Zum Studiendesign kann mein Kollege noch ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Hennig, bitte.

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** Ein solches Studiendesign, wie Sie das angedeutet haben, hätte bedeutet, dass es eine Reihe von Scheintitrationen hätte geben müssen, wenn ich Sie da richtig verstehe, dass man einfach alle sechs theoretisch möglichen Dosen von Glimepirid ausreizt. Wir haben einfach die Situation, dass wir nur zwei zugelassene Dosen für unsere Substanz versus sechs der anderen Substanz haben. Es wäre eine Möglichkeit gewesen, das mit vier Scheintitrationen zu machen. Dabei muss man schon auch den Kontext berücksichtigen, in dem diese Studie stand. Frau Seidel sagte gerade schon, wir haben die Studie damals natürlich vor AMNOG-Zeiten aufgesetzt und haben die international auch in anderen Kontinenten durchgeführt, wo teilweise auch noch andere Glimepiriddosierungen zugelassen waren. Es gibt Länder, in denen Glimepirid auch mit 8 mg zugelassen ist. Nach Abwägung all dieser Aspekte des medizinisch Sinnvollen und methodisch Machbaren sind wir zu dem Konzept gekommen, wie wir es Ihnen dargestellt haben, sprich: mit den beiden Dosierungen, weil wir der Meinung waren, dass das ein sinnvoller Kompromiss all dieser Erwägungen, die wir gerade geschildert haben, ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Direkt dazu, Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ihre Argumente, dass das aus Praktikabilitätsgründen so durchgeführt worden ist, sind teilweise nachvollziehbar. Aber wenn man diesen einfacheren Weg wählt, muss man auf der anderen Seite die Unsicherheit in der Interpretation der Daten in Kauf nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Hennig.

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** Ja, da haben Sie natürlich recht. Wir haben mit den beschriebenen Sensitivitätsanalysen versucht, die Unsicherheit, die das Studiendesign zweifellos mit sich bringt, zu quantifizieren. Frau Seidel hat es im Eingangsstatement schon gesagt, wir haben mit den Sensitivitätsanalysen versucht zu zeigen, dass die Unsicherheit sehr gering ist. Insbesondere was die Startdosis anbelangt, sind wir der Meinung, dass wir ohne die vier Wochen, die wir da praktisch herausgerechnet haben, immer noch zu sehr ähnlichen Ergebnissen kommen, ebenso bei der anderen Sensitivitätsanalyse. In der Summe haben wir gemeint, mit den Sensitivitätsanalysen die Unsicherheiten zu minimieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Müller-Wieland, Sie hatten sich gemeldet. Unabhängig von dem, was Sie jetzt in dieser Diskussion sagen wollten, würde mich Folgendes interessieren. Herr Vervölgyi hat gesagt, wir haben auf der einen Seite einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, was die Hypoglykämien angeht, auf der anderen Seite einen Hinweis auf einen beträchtlichen Schaden, was die Reaktionen an der Injektionsstelle angeht. Mich würde, weil das für die Beurteilung einer der zentralen Punkte ist, interessieren, wie Sie aus klinischer Sicht diese Reaktionen an der Einstichstelle, an der Injektionsstelle, werten würden, auch weil das eben im Eingangsstatement anklang. Ist das ein beträchtlicher Schaden, oder ist das etwas, was ich eher als leichtere Nebenwirkung hinzunehmen möglicherweise bereit bin mit Blick auf die Vorteile, die ich bei den Hypoglykämien habe? Das ist für mich ein ganz entscheidender Punkt. Als Jurist sehe ich mich da derzeit außerstande, das richtig einzuordnen. Aber Sie können mir vielleicht dabei helfen. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Gerne, Herr Hecken. Insbesondere wollte ich auf beide Punkte kurz eingehen. Der erste Punkt ist die Hypoglykämiesicherheit und die mögliche Verzerrung bei Hypoglykämien. Wir haben in diesem Kreis die Diskussion über die Titrierung von Glimperid schon häufiger geführt. Man sollte spezifisch darauf achten, welches Studiendesign diese Studie gehabt hat. Deswegen möchte ich gerne aus der klinischen Perspektive darauf eingehen, bevor das IQWiG diskutiert, wie man alltäglich die Patienten einstellt.

Der allererste Punkt ist, dass hier eine Studie vorgelegt wird, bei der der Abfall im HbA1c absolut deckungsgleich gewesen ist. Man kann das Ganze auch so sehen, dass Sie vom Ergebnis her eine perfekte versorgungsrelevante Studie gehabt haben, weil das HbA1c unter beiden Armen deckungsgleich abfiel und Sie dann die Frage stellen können: Wie ist es mit den Hypoglykämien? Die ist, wie bereits berichtet, positiv beantwortet worden.

Das Zweite ist: Klinisch war die Nüchtern glukose im Mittel 170 mg/dl; wenn man sich die Studie ansieht, dann sieht man durchaus die Streuung dieses Wertes. Das war in der Größenordnung von 160 mg/dl bis maximal 180 mg/dl. Aus meiner Sicht halte ich es für sehr unwahrscheinlich – ich glaube, kaum ein klinisch tätiger Diabetologe würde mit widersprechen –, dass bei einem HbA1c von 8,1 Prozent und einer Nüchtern glukose von 160 mg/dl bis

180 mg/dl irgendeiner mit 1 mg pro Tag anfangen würde, auch wenn das IQWiG dieses Studiendesign vielleicht begrüßen würde. In der Realität allerdings – wir wollen hier einzig und allein forschungsrelevante und damit auch für den Patienten relevante Fragestellungen erörtern –, ist, glaube ich, der Standard, mit 2 mg zu beginnen. Das Kriterium war ein HbA1c um die 7,5 Prozent. Das entspricht einer mittleren Glukoselage um die 170 mg/dl. Dass man dann nicht von 2 mg auf 3 mg geht, sondern gegebenenfalls die Dosis verdoppelt, um auch im Studiendesign adäquat zu testen, wie der Vergleich dazu ist, von 30 mg auf 50 mg Albiglutid zu erhöhen, halte ich für ein absolut rationales und versorgungsrelevantes Studienkonzept, das man, wenn es versorgungsrelevante Ergebnisse bringt, sicherlich nicht durch die geführte Argumentation infrage stellen sollte.

Ich fasse zusammen: Es gibt im Moment offensichtlich eine einzige Frage: War es adäquat, mit 2 mg zu beginnen, oder hätte man zwingend 1 mg machen müssen? Aus klinischer Sicht ist die Antwort: Man darf fast nicht mit 1 mg beginnen, sondern bei diesem Studiendesign war es absolut adäquat, mit 2 mg zu beginnen, ansonsten hätte man das Ergebnis vielleicht sogar negativ verzerrt. Also klare Antwort: 1 mg, diese Diskussion ist aus klinischer und versorgungsrelevanter Sicht nichtig.

Der zweite Punkt: das Abwägen. Es ist eine wahnsinnig schwierige Fragestellung. Deswegen war aus meiner Sicht die erste Frage: Wie kommt man zu der Einschätzung, dass es eine „beträchtliche“ Nebenwirkung ist? Es ist eine Injektion, es ist eine Einstichstelle. Häufig gibt es bei Injektion verschiedenster Substanzen – deswegen durchaus auch in der Placebogruppe; das darf man nicht vergessen – eine lokale Reaktion. Es ist eine lokale Reaktion, die nicht, und wenn überhaupt, nur bei Einzelnen, zum Abbruch der Therapie geführt hat und die im Verlauf auch nicht schlimmer wird, manchmal, beim Wechsel der Injektionsstelle, von der klinischen Relevanz her geringer wird. Das heißt: Ja, es gab eine Injektionsreaktion bei zumindest circa 15 Prozent der berichteten Patienten. Ich denke, das ist wichtig festzustellen. In der Bewertung würde ich mich überhaupt nicht anschließen, dass das eine „beträchtliche“ Nebenwirkung ist, denn dann weiß ich nicht mehr, was „beträchtliche“ Nebenwirkungen sind. Das ist etwas, was auftritt, was man berücksichtigen muss, allerdings ist es mit Sicherheit nicht „beträchtlich“, sondern, wenn überhaupt, „minimal“.

Ich würde davor warnen, so etwas dann abzuwägen. Hypoglykämien – auch das haben wir in diesem Kreis schon häufig diskutiert – sind aus Sicht der Deutschen Diabetes Gesellschaft – auch wenn das andere anders sehen – potenziell mit schweren Folgen behaftet, sie können tödlich sein. Dann sollte man vorsichtig sein, das abzuwägen mit einer aus unserer Sicht kleinen Nebenwirkung an der Injektionsstelle – bei auch nur nicht mehr als 15 Prozent der Patienten, es ist gar nicht bei jedem.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Herr Rodewyk, bitte.

**Herr Dr. Rodewyk:** Ich habe zwei Fragen. Das eine ist: Wie häufig trat diese Geschichte mit der lokalen Reaktion auf, war das über die ganze Zeit, über das Jahr, oder war das nach zwei, drei Mal wieder weg? Das andere ist: Im alltäglichen Bereich, wenn wir uns die vorhandenen GLP-1-Agonisten anschauen, haben wir überwiegend die Patienten mit einem BMI über 30, die wir damit behandeln wollen und sollen. Jetzt waren zwei Drittel Ihrer Patienten in der Studie mit einem BMI über 30, ein Drittel war darunter. Ich habe versucht, eine Analyse zu finden, ob es unterschiedliche Ergebnisse zwischen denen, die einen BMI über

30 haben, und denen, bei denen er darunter war, gegeben hat. Ich habe es nicht gefunden. Haben Sie irgendwelche Daten dazu?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Seidel, bitte.

**Frau Dr. Seidel (GlaxoSmithKline):** Zu Ihrer ersten Frage. Über 40 Prozent der Patienten hatten nur einmal diese Reaktion an der Injektionsstelle, weitere 20 Prozent hatten zwei Ereignisse, und noch einmal 40 Prozent hatten mehr als drei Ereignisse an der Injektionsstelle. Dies nur, um es einmal ins Verhältnis zu setzen. Es ist nicht so, dass es bei jeder Injektion aufgetreten ist, sondern einmal, zweimal, aber es gibt auch Patienten, bei denen es mehrfach aufgetreten ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nur um es auf die Reihe zu bringen, damit wir die Zahlen richtig haben. Herr Professor Müller-Wieland hat eben gesagt, diese Reaktionen treten bei 15 Prozent der Patienten auf. Von diesen 15 Prozent der Patienten haben dann 20 Prozent ein Ereignis gehabt, 20 oder 40 Prozent zwei Ereignisse und der Rest dann drei. Das heißt, das sind dann von der Gesamtpopulation – wenn ich als Jurist rechnen könnte, könnte ich Ihnen die Zahlen nennen – 3 oder 4 Prozent der Gesamtpopulation, die dann drei oder mehr Ereignisse hatten – nur damit die Zahlen richtig im Kontext stehen und im Protokoll richtig eingeordnet werden können. Dies nur zur Klarstellung.

(Herr Dr. Rodewyk: Bei wöchentlicher Applikation!)

– Ja, klar, einmal wöchentlich. – Das war keine Parteinahme, nur dass wir es sauber dokumentiert haben. – Bitte, Herr Hennig.

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** Ich bedanke mich für die Klarstellung, was die Häufigkeiten anbelangt, ich möchte einfach nur ergänzen, weil Sie auch nach der Zeitkomponente gefragt haben, wie lange solche Reaktionen dauerten. Diese Zahl wollte ich noch nachliefern. Im Median waren es sieben Tage.

(Herr Dr. Rodewyk: War es vom BMI abhängig?)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** BMI, zweiter Teil, die Rodewyk'sche Interpolationstheorie. Was wäre, wenn die 30 Prozent, die mit einem BMI unter 30 drin waren, nicht drin gewesen wären? Hätte sich dann eine Veränderung ergeben?

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** Wir haben GLP-1-Rezeptor-Agonisten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar, das ist die Diskussion, die wir immer führen. Was haben wir mit dem BMI?

**Herr Dr. Rodewyk:** Deswegen wäre es für mich ganz wichtig, zu erfahren, ob Sie sich das angesehen haben und jemand mit einem BMI über 30 im Ergebnis besser davon profitiert. Was die Gewichtsgeschichten angeht, haben Sie es dargestellt, aber im Ergebnis nicht.

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** An dieser Stelle kann ich nur darauf verweisen, dass wir keine spezifischen Subgruppenanalysen für die einzelnen BMI-Strata durchgeführt haben, die Sie in der Frage angesprochen haben. Dazu haben wir, muss ich ehrlich sagen, keine Analysen vorliegen. Von daher kann ich Ihnen dazu auch keine Daten nennen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage zum Malignitätsrisiko unter der Therapie mit GLP-1-Analoga. Könnten Sie da Zahlen liefern? Sind die in der Studie aufgetreten? Gab es Auflagen der EMA dazu?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Seidel.

**Frau Dr. Seidel (GlaxoSmithKline):** Sie hatten nach dem Malignitätsrisiko gefragt. In der Klasse der GLP-1-Analoga wird insbesondere das medulläre Schilddrüsenkarzinom, das C-Zell-Karzinom, als mögliche Nebenwirkung, als Klasseneffekt der GLP-1-Analoga diskutiert. Hier wurde kein Signal für das Albiglutid identifiziert. Es ist auch von der EMA keine spezielle PASS, also Post Authorisation Safety Study, in diese Richtung angeordnet worden. Zu Ihrer konkreten Frage nach den Fällen. Wir hatten im gesamten Studienprogramm fünf bestätigte Fälle von Schilddrüsenkarzinom, darunter waren drei papilläre Schilddrüsenkarzinome, eines unter Albiglutid, zwei unter Vergleichstherapie, und zwei medulläre C-Zell-Karzinome, eins unter Albiglutid und eins wiederum unter Vergleichstherapie.

Das zweite Karzinom, das diskutiert wird, sind Pankreaskarzinome unter der Therapie mit GLP-1-Analoga. Auch da wurde im klinischen Studienprogramm kein Signal für Albiglutid identifiziert. Von der EMA ist auch keine PASS in diese Richtung angeordnet worden. Wir machen die normale Pharmakovigilanz. In der integrierten Safety-Analyse gibt es zwei Fälle von Pankreaskarzinom unter Albiglutid und einen Fall unter der Vergleichstherapie.

Im Risk Management Plan der EMA wird natürlich auch hierauf eingegangen. Da gibt es die Unterteilung nach „important“, also wichtigen identifizierten Risiken. Zu einem wichtigen identifizierten Risiko zählt keines der Karzinome. Zu wichtigem potentiell Risiko – Betonung auf „potentiell“ – zählen sowohl das medulläre Schilddrüsenkarzinom als auch das Pankreaskarzinom. Auch bei anderen Karzinomen wurden keine Unregelmäßigkeiten beobachtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** War das hinreichend, Frau Bickel? – Eine Nachfrage.

**Frau Bickel:** Könnten Sie noch etwas zu den Pankreatitiden sagen? Auch das ist etwas, was bei GLP-1-Analoga immer eine Rolle spielt.

**Frau Dr. Seidel (GlaxoSmithKline):** Ja, sehr gerne kann ich auch zu den Pankreatitiden Stellung nehmen. Auch die werden natürlich im Zusammenhang mit dem Pankreaskarzinom diskutiert. Insgesamt muss man sagen, dass Pankreatitiden im Rahmen von klinischen Studien seltene Ereignisse sind. In der Fachinformation finden sich folgende Daten. Für Albiglutid haben wir hier eine Häufigkeit von 0,3 Prozent verglichen mit 0 Prozent für Placebo und 0,1 Prozent für Vergleichsmedikation. Auch hier gelten laut Risk Management Plan der EMA die Pankreatitiden als wichtiges „identifiziertes“ Risiko. Bei den Karzinomen hatten wir gerade „potentielles“ Risiko, hier haben wir jetzt ein „identifiziertes“ Risiko. Allerdings hat die EMA auch hier keine entsprechende PASS auferlegt. Das ist uns aber natürlich auch über das normale Spontanmeldeverfahren hinaus ein Thema, das wir intensiv weiter untersuchen. Zum Beispiel wird es in der großen Studie zum kardiovaskulären Outcome eine spezielle Adjudizierung für Pankreatitiden geben. Da werden immerhin 9.000 Patienten eingeschlossen. Daraus werden wir sicherlich weitere Daten bekommen. Es wird auch eine retrospektive Datenbankanalyse zu diesem Thema zu dem Zeitpunkt geben, wenn wir eine ausreichende Patientenexposition haben. Insgesamt legt die EMA Wert darauf, dass alle Inkretine ein ähn-

liches Labeling, ein ähnliches Wording in der Fachinformation haben. Dieses Wording ist in der Fachinformation für Eperzan, das Albiglutid, bereits enthalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Also 0 bei Placebo, 0,1 bei Vergleichsmedikation und 0,3 bei Ihnen, und dann identifiziertes Risiko. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Nachfrage, die sich aus Ihrem letzten Vortrag bezüglich der Studie zu kardiovaskulären Endpunkten ergeben hat. Wann ist da mit Daten zu rechnen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Seidel.

**Frau Dr. Seidel (GlaxoSmithKline):** Daten aus der Studie zu kardiovaskulären Endpunkten werden wir circa im Jahr 2020 haben. Das klingt jetzt sehr lange. Das sind die Auflagenstudien von der FDA, die wir wie auch bei allen anderen Medikamenten in der Klasse der Inkretine durchführen. Es dauert einfach eine Zeit, bis die kardiovaskulären Ereignisse auch eintreten. Die Studie ist nicht auf einen Zeitpunkt hin angelegt, sondern sie ist auf eine Ereigniszahl gepowert. Wir schätzen, dass wir die Ereignisse im Jahr 2020 vorliegen haben und dann natürlich auch mehr Klarheit zu dem Thema Pankreatitiden haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es wäre tragisch, wenn die Ereignisse häufiger kämen, dann wären die Zahlen nicht richtig, die man jetzt zugrunde legt. Insofern ist die Dauer, wenn sie auf Zahlen ausgerichtet ist, eher ein hoffnungsfroh stimmendes Signal. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Ich hätte noch eine Frage zu den Reaktionen an der Einstichstelle. Wir haben gerade eindrücklich gehört, wie häufig oder selten diese waren. Vielleicht können Sie noch etwas zum Schweregrad sagen, denn wir können uns das „schwer“ nicht vorstellen. Sind es Schmerzen eine Woche oder Rötungen oder so etwas in dieser Art? Um es vorab zu sagen: Auch wir sehen die Abwägung kritisch. Bei dieser Argumentation wäre es hilfreich gewesen, eventuell Daten zur Lebensqualität zu erheben, um diesen Faktor abwägen zu können. Wieso haben Sie sich dagegen entschieden, Daten zur Lebensqualität zu erheben? Schade.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hennig.

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** Ich würde gern den ersten Part Ihrer Fragen zu den Reaktionen an der Einstichstelle beantworten. Alle die Zahlen, die ich Ihnen jetzt nenne, beziehen sich in der Tat auf die 52 Patienten, die Zahl der Patienten, die überhaupt eine Reaktion an der Einstichstelle gezeigt haben. In dem CRF waren drei Kategorien möglich. Die niedrigste Kategorie, „mild“, trat bei 67 Prozent der Patienten auf, die überhaupt eine Reaktion hatten, „moderat“ bei 30 Prozent und „schwer“ bei 1,9 Prozent. „Schwer“ war halt die Einschätzung des Prüfarztes. Der Prüfarzt hatte im Rahmen der Dokumentation die Möglichkeit, diese drei Kategorien anzukreuzen. – Ist ihre Frage damit beantwortet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zu dem „schwer“ gebe ich Frau Professor Dr. Kellerer das Wort, die wollte, glaube ich, etwas dazu sagen. Was ist „schwer“, solch ein Arm, solch ein Arm, man kann nicht mehr durch die Gegend laufen, man liegt im Bett, oder ist man permanent am Kratzen? Wie ist es? Helfen Sie uns einmal.

**Frau Prof. Dr. Kellerer (DDG):** Ja, vollkommen richtig, Sie sagen es: Solch ein Arm wäre nicht so schön. – Weil es offensichtlich ein relevantes Thema ist: Aus meiner – ich möchte es

fast nicht sagen – inzwischen 25-jährigen Expertise, so lange behandle ich Menschen mit Diabetes, kann ich Ihnen sagen, das Phänomen Spritzstellenreaktion ist nicht neu, seitdem GLP-1-Rezeptor-Agonisten auf dem Markt sind. Die gibt es sehr wohl auch unter Insulin. Dies nur einfach zum Rekapitulieren. Die gibt es übrigens auch unter Humaninsulin.

Zur Situation mit den GLP-1-Rezeptor-Agonisten. Es sind meistens, so wie ich sie aus der Literatur entnommen habe und sie auch aus meinen Erfahrungen zumindest mit anderen GLP-1-Rezeptor-Agonisten kenne, die leichter Art. Das heißt, die Patienten sagen, wenn sie zu Ihnen in die Sprechstunde kommen, konkret: „Da ist ein bisschen Rötung und Juckreiz da.“ Wenn ich die Patienten frage: „Sollen wir das wegnehmen, stört Sie das?“, dann sagen die Patienten in der Regel: „Nein, nein, das ist jetzt kein Grund, ich nehme das weiter.“ Meistens ist das weg. Wir reden von 104 Wochen und länger, in denen die Patienten das injiziert haben, das heißt 104-mal einmal pro Woche. In der Regel hat davon, wenn ich die Datenlage, die GSK gerade genannt hat, richtig verstanden habe, 90 Prozent dann vielleicht zwei Ereignisse bei diesen 104 Malen, in denen das gespritzt wurde. Auch dies sagt, glaube ich, schon: Das ist ein Thema, das ist auch etwas, was ich den Patienten in der Sprechstunde sage und darüber aufkläre, dass er nicht verunsichert ist, aber es ist eigentlich kein wirklicher Störfaktor für den Patienten, jetzt aus meiner praktischen Erfahrung heraus, nur für extrem wenige.

Vielleicht auch noch, wenn ich das darf, Herr Hecken, etwas zum Thema klinische Expertise Hypoglykämie. Ich weiß, das Titrierungsthema taucht immer wieder auf. Ich schildere Ihnen einfach meine klinische praktische Einstellung dazu. Es ist in gewisser Weise – Entschuldigung – verkünstelt. Wenn ein Patient mit einem HbA1c von 7,0 oder 6,5 kommt – wobei diese nicht in der Studie waren –, würde ich vielleicht geneigt sein, Glimepirid, wenn Sie es einsetzen, 1 mg zu geben. Aber ich tue dies bestimmt nicht bei Patienten, die einen Nüchternblutzuckerwert von über 150 und einen HbA1c-Wert – das waren die meisten, so verstehe ich den Mittelwert – von 8,1 haben. Dann lagen die um 8. Das heißt, es gab viele, die darüberlagen, es gab einige, die darunterlagen, aber im Mittel lagen sie dort. Da mit 2 mg anzufangen, ist absolute Realität. Ich muss ganz ehrlich sagen, ich fange meistens mit 3 mg an, wenn ich jemanden mit einem HbA1c höher als 8 Prozent oder einem so hohen Nüchternblutzuckerwert habe. Fragen Sie einmal Ihren Hausarzt, mit wie viel Milligramm Glimepirid er anfängt! Die Behandlungsrealität ist doch meistens die, dass man mit höherer Dosierung anfängt.

Das andere Thema ist: Wir sind geneigt zu glauben – es spricht auch einiges dafür –, dass Hypoglykämien und HbA1c-Wert irgendwie zusammenhängen. Wenn man jetzt zwei Partner ins Rennen schicken will, dann würde zumindest ich es so verstehen: Wenn Sie bei gleichem HbA1c-Wert im Rennen liegen, dann sollte ich doch die Hypoglykämien fair beurteilen können und nicht von Verzerrung sprechen. Wenn wir hier über Verzerrung sprechen, dann können wir auch über Verzerrungen zuungunsten der Substanz sprechen, denn bis zu zwölf Wochen war der HbA1c absolut deckungsgleich, habe ich in der Studie gesehen, und ab zwölf Wochen war der HbA1c bei Albiglutid sogar niedriger. Man kann also ein Verzerrungspotenzial auch zuungunsten von Albiglutid vermuten, und trotzdem war die Hypoglykämierate deutlich niedriger.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Kellerer. – Frau Teupen, eine Nachfrage.

**Frau Teupen:** Es ging noch um die Lebensqualitätsfrage. Sie wollten sich gerade schon äußern.

**Frau Unmüßig (GlaxoSmithKline):** Ich wollte genau zu diesem Punkt von Frau Teupen Stellung nehmen. Es ist tatsächlich so, dass wir in der vorliegenden HARMONY-3-Studie keine Lebensqualitätsdaten erhoben haben. Wir stimmen Ihnen voll und ganz zu, dass es sicher spannend gewesen wäre, zu sehen, welchen Einfluss Hypoglykämien, aber insbesondere die Reaktionen an der Injektionsstelle auf die Lebensqualität gehabt hätten. Man muss sagen, die Studie wurde lange vor AMNOG geplant. Wir sind uns jetzt mehr denn je des Stellenwerts der Instrumente bewusst und werden es bei zukünftigen Studien berücksichtigen, angefangen bei der Studie zum kardiovaskulären Outcome, bei der wir beispielsweise drei Instrumente anwenden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Sie können sich in eine „Chronik“ des heutigen Tages einreihen. Wir haben schon zweimal gehört, dass man aus heutiger Sicht auf etwas vielleicht mehr Wert legen würde. Heute Morgen haben wir schon einmal gehört: Das erschien uns aber nicht prioritär beim Aufsetzen des Studiendesigns. – Aber wir werden das hier in Zukunft verstärkt in unsere Bewertungen einbeziehen. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe meine Frage nach den letzten Kommentaren umgeschwenkt. Ich habe eine Frage an Frau Dr. Kellerer bezüglich des gerade gemachten Statements. Ist es wirklich in der Realität so, dass man, wenn man um das Hypoglykämiepotential von Glimperid weiß, wie Sie gesagt haben, keinen mit einer Startdosis von 1 mg behandeln würde? In der Studie hatten wir 50 Prozent der Patient mit einem HbA1c < 8, im Mittel 8,1, und 50 Prozent hatten einen HbA1c > 8. Es ist im Zielbereich von 7 bis 8. Das heißt, wir sind nicht in einem hochmalignen Bereich, dass ich wirklich mit 2 mg anfangen muss. 43 Prozent der Patienten hatten eben keine Dosiserhöhung. Das heißt, die 43 waren von Anfang an mit 2 mg zufrieden – Fragezeichen? Sie hätten vielleicht auch mit 1 mg zufrieden sein können. Wir haben innerhalb von vier Wochen einen Abfall des HbA1c um 0,5 und nach acht Wochen um 0,7. Das heißt, wir waren schnell unten. Muss das in der Realität so schnell sein, mit dem Risiko der Hypoglykämie? Ist es in der Realität auch so? Sie haben gesagt, keiner würde es anders machen. Aber gerade in einer nicht klinischen Studiensituation ist das Hypoglykämierisiko vielleicht sogar noch höher.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Kellerer.

**Frau Prof. Dr. Kellerer (DDG):** Wenn Sie sich das Hypoglykämierisiko rein von den Studien anschauen, dann finden Sie leider keinen guten Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und HbA1c. Es gibt Studien, bei denen Sie einfach sehen, dass Hypoglykämien auch bei HbA1c-Werten von 8 oder 9 genauso häufig sind wie bei HbA1c-Werten von 7. Dies jetzt nur als Ergänzung.

Prinzipiell müssen tut man gar nichts. Es ist eine individuelle Therapieentscheidung. Nach meinem klinischen Verständnis der Pathophysiologie der Kranken sage ich es einmal so: Es waren Patienten, bei denen die Behandlung mit Metformin ausgereizt war, sie hatten zumindest eine Dosis über 1,5 mg, und sie hatten bereits sieben Jahre lang ihren Diabetes. Nach einer solch relativ langen Diabetesdauer und bei Patienten, bei denen Metformin ausgereizt ist, würde ich definitiv nicht mit Glimperid mit 1 mg anfangen. In der Regel ist es oft sogar so, dass Sulfonylharnstoffe in diesem Diabetesstadium extrem schwach wirken, vielleicht

auch gar nicht mehr wirken. Wenn ich jemanden neu hätte, einen erstmanifestierten Diabetiker, der jetzt mit einem HbA1c-Wert von 7,0 kommen würde und eine Kontraindikation gegen Metformin hat, was leitliniengerecht die primäre Therapie wäre, und ich würde mich dazu entscheiden, ihm Glimepirid zu geben, dann wäre das wahrscheinlich einer der wenigen, denen ich 1 mg geben würde. Das ist individuelle Therapieentscheidung, aber das ist auch Erfahrung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Eine ganz kurze Nachfrage. Ich habe jetzt nicht gesagt, dass es einen Zusammenhang zwischen HbA1c und Hypoglykämien gibt, sondern zwischen HbA1c und der Dosis von Glimepirid. Wir haben hier einen relativ schnellen Abfall auch im Glimepiridarm mit den 2 mg gehabt, wie gesagt, sehr schnell. Gerade wenn Sie sagen, die haben schon sieben Jahre Diabetes: Muss ich denn einen so schnellen Abfall des HbA1c mit Inkaufnahme der Hypoglykämien induzieren?

**Frau Prof. Dr. Kellerer (DDG):** Es sind zwei Dinge: Was mache ich in der Praxis draußen? Ich kann das so machen. Es hängt davon ab, so wie ich es Ihnen gerade gesagt habe. Bei einem neumanifestierten Patienten mit einem HbA1c von 7,0 würde ich nicht mit 2 mg anfangen, sondern mit 1 mg. Bei Patienten, sieben Jahre Diabetesdauer, bereits ausgereizt mit Metformin und HbA1c von 7,5 oder irgendetwas, würde ich definitiv mit 2 mg anfangen.

Aber es ist eine Studie. Eine Studie ist angelegt, etwas fair zu vergleichen. Gibt es denn keinen faireren Vergleich als eine Überlappung des HbA1c-Werts? Wenn Sie sagen, das ist mit Glimepirid so schnell heruntertitriert worden, dann sage ich: Ja, aber mit Albiglutid ist auch so schnell heruntertitriert worden, und trotzdem haben Sie da weniger Hypoglykämien. Wenn man so vergleichen will und anhand dieser Vergleiche dann die Daten eines Zusatznutzens erheben will, dann muss man einfach sagen, das sind wenigstens faire Ausgangsbedingungen. In der Vergangenheit haben wir diskutiert, dass mit dem Sulfonylharnstoff der HbA1c weiter heruntergegangen ist als mit der Kontrollsubstanz. Das war hier jetzt überlappend. Was soll daran jetzt für – ich sage einmal – Studienzwecke, um den Zusatznutzen zu erheben, so falsch sein?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Eine kurze Nachfrage. Wenn Sie postulieren, dass ich innerhalb von vier Wochen beim HbA1c-Wert um 0,5 herunterkommen muss, wenn das das Studienziel ist und die Vergleichbarkeit ist und auf der Nebenwirkungsseite Hypoglykämien entsprechend in Kauf genommen werden müssen, dann hat man natürlich den Vorteil. Aber meine Frage war die: Muss ich denn so schnell mit dem HbA1c-Wert heruntergehen, mit Inkaufnahme der Glimepirid-typischen Nebenwirkungen? Ist es dann ein fairer Vergleich, wenn ich weiß, es kommen höhere Hypoglykämieraten vor? Könnte ich das mit einem etwas prolongierteren Verlauf nicht anders gestalten?

**Frau Prof. Dr. Kellerer (DDG):** Sie haben am Ende die Hypoglykämieraten auch, Sie haben sie nicht nur in den ersten vier Wochen. Selbst wenn man sich in der Studie jetzt entschieden hätte, dass Albiglutid mit einem niedrigeren HbA1c-Wert und Glimepirid mit einem höheren HbA1c-Zielwert im ersten Vierteljahr herausgegangen wäre, hätten Sie am Ende trotzdem, wenn Sie es von den HbA1c-Wert-Kurven angleichen – das ist in der Studie sehr schön

gezeigt worden –, die signifikanten Unterschiede beim Hypoglykämierisiko, was man sich aufgrund des Wirkmechanismus der einzelnen Substanzen sicherlich schon herleiten kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer, die Frage ist nicht beantwortet worden.

**Herr Dr. Mayer:** Ja. Ich könnte auch entgegnen, dass, wenn ich von 2 mg auf 4 mg erhöhe, im weiteren Verlauf logischerweise wieder mehr Hypoglykämien auftreten müssen, weil ich eben nicht bei denen, die mehr gebraucht haben, auf 3 mg erhöht habe. Aber das spare ich mir jetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Groß.

**Frau Groß:** Vor dem Hintergrund der schon dargestellten Vorteile bei den Hypoglykämien und den eher als nicht so schwerwiegend eingeschätzten Reaktionen an der Injektionsstelle wäre es interessant, warum kein Unterschied bei den schweren unerwünschten Ereignissen und beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse besteht. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Hennig.

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** Es ist richtig, dass wir keinen signifikanten Unterschied bei den Daten bezüglich der von Ihnen genannten Endpunkte „schwere unerwünschte Ereignisse“ und „unerwünschte Ereignisse“ beobachtet haben. Wir haben auch die Situation, dass nicht alle die Reaktionen an der Einstichstelle als unerwünschte Ereignisse eingruppiert wurden. So war es insgesamt bei keiner der Reaktionen an der Einstichstelle so, dass es als schweres unerwünschtes Ereignis vom Prüfarzt kategorisiert wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Groß.

**Frau Groß:** Meine Frage bezog sich auch auf den Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse.

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** Entschuldigung, ich habe den Endpunkt, den Sie noch genannt haben, vergessen. Auch bei dem Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse sehen wir keinen Unterschied. Ich kann Ihnen dazu jetzt keine Erklärung geben, wieso wir da keinen Unterschied sehen. Aber ich denke, das hängt auch schon mit dem Schweregrad der Reaktion zusammen. Wie wir Ihnen gerade schon mit den Daten versucht haben zu zeigen, war dieser Schweregrad eher mild und hat von daher sehr wahrscheinlich auch nicht dazu geführt, dass es vermehrt zu Abbrüchen aufgrund dieses unerwünschten Ereignisses gekommen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Frau Groß? – Noch eine Nachfrage.

**Frau Groß:** Danke für die Erklärung. Es ging mir eben auch darum, dass eventuell die vermehrten Hypoglykämien zu einer höheren Abbruchrate geführt haben könnten. Die Fragestellung ging eigentlich in die andere Richtung, warum sich da dann kein Vorteil zeigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eben. Auch ich hatte es so verstanden, sie hatte argumentiert, wenn diese Reaktionen an der Einstichstelle so banal sind, wir aber am Ende in den beiden Armen keinen Unterschied bei den schweren unerwünschten Ereignissen, bei

den Abbruchraten sehen, woran kann es liegen? Sie wollte jetzt nicht noch einmal eine Begründung dafür haben, dass wir im Originalpräparatearm, den wir hier primär betrachten, es eher mit jedenfalls aus ihrer Sicht weniger gewichtigen Dingen zu tun haben, sondern sie wollte eher in die Richtung: Wieso ist nicht, wenn die Hypoglykämierate im Vergleichsarm höher liegt, eine signifikante Unterschiedlichkeit bei den Therapieabbrüchen oder so etwas zu erkennen? Das müsste von der Logik her eigentlich so sein. Haben Sie dafür irgendeine Erklärung? – Nicht.

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** Nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Groß, nutzt nichts mehr. Wir können daraus keinen Honig saugen. – Herr Rodewyk, bitte schön.

**Herr Dr. Rodewyk:** Aus den Erfahrungen mit den anderen GLP-1-Medikamenten, die wir haben, spielt Übelkeit zu Beginn der Therapie schon eine relativ große Rolle. Liegt es daran, dass Sie keine Lebensqualitätsdaten erhoben haben, dass zu diesem Thema keine wirklichen Berichte da sind, oder ist das bei Ihnen einfach besser als bei den anderen, und wenn, warum?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Seidel, bitte.

**Frau Dr. Seidel (GlaxoSmithKline):** Ja, auch bei uns sind natürlich Fälle von Übelkeit, Erbrechen aufgetreten wie bei anderen GLP-1-Analoga auch, besonders in der Anfangsphase. Im Vergleich zu anderen GLP-1-Analoga scheint es so zu sein, dass gerade diese gastrointestinalen Nebenwirkungen, die für die Klasse der GLP-1-Analoga typisch sind, unter dem Albiglutid seltener vorkommen als unter anderen GLP-1-Analoga.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist es okay, Herr Rodewyk? – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte noch einmal auf die Startdosis von Glimperid eingehen und auf das, was Sie gesagt haben, Frau Kellerer. Sie haben, wenn ich Sie richtig verstanden habe, eben gesagt, dass die Einschätzung, welche Dosis man gibt, patientenindividuell zu treffen ist. Nichts anderes ist das, was wir gesagt haben. Es geht nämlich nicht darum, allen Patienten zwangsweise eine 1-mg-Dosis zum Start zu geben, sondern es geht darum, für jeden Patienten zu sehen, welche Startdosis denn für ihn die richtige ist. Sie hatten gesagt, Patienten im fortgeschrittenen Stadium nach Metformin und einem HbA1c-Wert von 7,5 würden Sie keine 1 mg geben. Bei den Daten zu Studienbeginn liegt der Mittelwert bei 8,1, die Standardabweichung bei 0,8 plus minus, dann sind wir schon bei 7,4. Eine Standardabweichung entspricht ungefähr zwei Dritteln der Patienten. Das heißt, ein großer Teil der Patienten hatte sogar noch unter 7,4. Die Frage ist, wie viele das waren und ob für diese nicht tatsächlich eine 1-mg-Dosis notwendig gewesen wäre. Eine Hypoglykämie hatten ungefähr 20 Prozent der Patienten. Diese Patienten, die fälschlicherweise mit 2 mg Anfangsdosis behandelt worden sind, könnten auch diejenigen sein, die Hypoglykämien hatten.

Sie haben gesagt, es wäre eine Studiensituation, und gefragt, was ein fairer Vergleich wäre. Ein fairer Vergleich wäre, genau das zu tun, was man in der Praxis machen würde, nämlich, wie Sie sagen, einen individuellen Therapieeinstieg und individuelle Therapieanpassung, nämlich genau so, wie es in der Fachinformation vorgesehen ist.

Eine andere Frage habe ich noch an den Hersteller. Sie haben im Dossier ausschließlich die Daten zum Zeitpunkt Woche 104 vorgelegt. Im Modul 5 lagen zu einem Teil der Endpunkte auch Daten zum Zeitpunkt Woche 164 vor, sprich: 50 Prozent mehr Beobachtungszeit. Könnten Sie noch einmal genau erläutern, warum Sie so vorgegangen sind? Denn 50 Prozent mehr Beobachtungszeit ist im Sinne der Fragestellung, die wir hier betrachten, schon etwas wert, oder?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zuerst Frau Professor Kellerer.

**Frau Prof. Dr. Kellerer (DDG):** Ich tue mich jetzt etwas schwer. Wenn Sie demnächst ihren Hausarzt fragen, ob er wirklich Glimperid mit 1 mg gibt, dann, so würde ich behaupten, ist das in Deutschland nicht wirklich Versorgungsstandard. Im Rahmen der individuellen Therapie würde ich es bei diesen HbA1c-Werten machen. Ich würde die Frage aber gerne weitergeben. Wissen wir denn überhaupt genug über die Patienten? Wir setzen anscheinend alle irgendwo voraus, dass die Patienten, die einen HbA1c-Wert von 7,4 oder niedriger hatten und 2 mg Glimperid bekommen haben, signifikant häufiger Hypoglykämien hatten oder, wenn man so will, den Nutzen der niedrigeren Hypoglykämierate mit erzeugt hätten. Diese Daten sind mir aus der Publikation nicht bekannt. Vielleicht hat die Firma irgendwelche Daten in Subgruppenanalysen dazu, ob bei diesen Patienten die Hypoglykämierate wirklich anders war. Das würde diese Bedenken dann relativ schnell klären. Ich weiß nicht, ob es diese Daten gibt. In der Realität wissen wir aus anderen Studien, dass dieser Zusammenhang gar nicht eins zu eins ist.

Vielleicht noch einen Punkt. Ich gebe Ihnen vollkommen recht in Bezug auf individualisierte Therapie. Aber ich kann Ihnen sagen, Typ-2-Diabetes ist eine extrem heterogene Erkrankung. Da zu sagen, ich will die individualisierte Therapie von einem Menschen mit Typ 2, mit unterschiedlicher Erkrankungsdauer, dick, dünn usw. usf., die will ich in einer randomisierten kontrollierten Studie haben, da können Sie aber 20 Therapiearme machen. Das ist wirklich so. Das ist das Problem. Eine solche Studie kann ich mir, das muss ich ehrlich sagen, nicht vorstellen, auch wenn wir sie gerne hätten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hennig.

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** Ich würde gleich an Frau Professor Kellerer anschließen und versuchen, die Frage bezüglich weiterer Daten des Auftretens von Hypoglykämien in Abhängigkeit vom HbA1c-Wert zu beantworten. Wir haben im Rahmen des Dossiers auch die geforderten Subgruppenanalysen durchgeführt, bei denen die Fragestellung lautet: Stratifiziert nach Krankheitsschwere, Krankheitsstadium. Da haben wir den HbA1c-Wert als möglichen Effektmodifikator untersucht und dort keinen Unterschied bezüglich des Therapieeffekts festgestellt. Es gibt zwar Unterschiede bei den einzelnen Substanzen, aber der Substanzeffekt, den wir beobachten, ist unabhängig vom Ausgangs-HbA1c-Wert. Das steht im Dossier.

Der andere Punkt, Herr Vervölgyi, den Sie zu der Datenlage ansprechen: Sie haben bemerkt, dass – um es einmal so auszudrücken – zwei Datenschnitte vorlagen, und haben gefragt, wieso wir uns zu diesem Vorgehen entschlossen haben, die Daten zum Zeitpunkt Woche 104 einzureichen. Das lag im Wesentlichen an zwei Punkten. Der erste Punkt: Die Woche 104 war der primäre Endpunkt der Studie. Der zweite Grund ist, dass das Paket der Woche-104-Daten auch bei den Zulassungsbehörden eingereicht wurde, sodass unsere Motivation darin lag, Ihnen genau das gleiche Paket zur Verfügung zu stellen.

Wir haben aber Ihren Hinweis aufgenommen und haben auch die Daten zum Zeitpunkt Woche 164 – die Studie ging maximal bis zur Woche 164, also bis zu drei Jahren – im Rahmen der Stellungnahme komplett ausgewertet, auch komplett hinsichtlich aller Subgruppenanalysen, und haben, was die Ableitung des Zusatznutzens und auch die Effektschätzer angeht, keinen qualitativen Unterschied gesehen. An der einen oder anderen Nachkommastelle mag sich etwas geändert haben, aber die Gesamtaussage ist zu sehr großen Teilen identisch mit dem, was wir ursprünglich eingereicht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue einmal in die Runde: Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich Ihnen einfach die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht – ich glaube, wir können es kurz machen, wir haben es drei- bis viermal von links nach rechts und von oben nach unten betrachtet – die wesentlichen Punkte kurz zusammenzufassen. Ich frage die anderen Stellungnehmer: Gibt es, bevor der pU das Wort zur Zusammenfassung bekommt, noch Erklärungsbedarfe? – Das sehe ich nicht. Frau Seidel, Sie sind nun dran. Herr Hennig hat es drei-, viermal gemacht. Jetzt müssen Sie noch einmal ran. Ich achte darauf, dass Sie dahinten gleichmäßig belastet werden. Das ist eine Fürsorgepflicht.

**Frau Dr. Seidel (GlaxoSmithKline):** Sehr gerne, Herr Hecken. Vielen Dank für die Fürsorgepflicht an dieser Stelle. – Ich möchte aus meiner Sicht die relevanten Punkte noch einmal zusammenfassen. Ich hatte schon im Eingangsstatement gesagt, dass uns zwei Punkte wichtig waren: Das Verzerrungspotenzial bei den Hypoglykämien – ich glaube, das haben wir intensiv diskutiert –, und das zweite Thema war die Abwägung bei den Reaktionen an der Injektionsstelle auch wieder mit den Hypoglykämien. Ich glaube, diese Themen sind hier so intensiv diskutiert worden, dass ich nicht die gesamten Diskussionen noch zusammenfassen möchte. Ich möchte aber vor diesem Hintergrund noch einmal betonen, dass wir weiterhin davon überzeugt sind, dass wir in der Kombination mit Metformin bei Albiglutid wirklich einen Hinweis auf einen „beträchtlichen“ Zusatznutzen haben. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Ich bedanke mich bei allen, die an dieser Diskussion teilgenommen haben. Frau Professor Kellerer, ich frage nachher auf alle Fälle noch einmal meinen Hausarzt nach den 1 mg. Der hat wahrscheinlich schon zu, aber den erreiche ich dann morgen. Das bekommen wir noch auf die Reihe, nur damit Sie beruhigt sind und dann nicht noch entsprechend irgendwelchen Risiken unterliegen. Danke für die Diskussion. Wir werden das zu wägen haben, was hier vorgetragen worden ist, und dann entsprechend entscheiden. Ich schliesse damit die Anhörung.

Schluss der Anhörung: 16.50 Uhr

3. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2014-10-01-D-132 Albiglutid**

Stand: September 2014

## Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Albiglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

#### In Kombination mit anderen Antidiabetika

Sulfonylharnstoffe (SH)

Metformin

Gliptine

Nateglinid

Inkretinmimetika

Acarbose

Insulin

SGLT-2-Inhibitoren

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

*nicht angezeigt*

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Bestehende Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin (AM-RL, Anlage IV), Disease-Management-Programme (DMP) – Diabetes mellitus Typ 2:
- Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vom 7.12.2010 zu einem Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren (siehe auch Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie):
  - Metformin, SH zu bevorzugende Therapiestrategien
  - Insulin, wenn angezeigt
- Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:
  - o Linagliptin vom 21. Februar 2013 sowie Linagliptin (neues Anwendungsgebiet) vom 16. Mai 2013
  - o Saxagliptin/Metformin vom 2. Mai 2013 sowie Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) vom 1. Oktober 2013
  - o Dapagliflozin vom 6. Juni 2013

## Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Albiglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

- Lixisenatid vom 5. September 2013
- Sitagliptin sowie Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013
- Saxagliptin vom 1. Oktober 2013
- Vildagliptin sowie Vildagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013
- Dapagliflozin/Metformin vom 7. August 2014
- Canagliflozin vom 4. September 2014
- Insulin degludec vom 16. Oktober 2014
- Verordnungsausschluss der Glitazone- AM-RL, Anlage III
- Verordnungseinschränkungen schnell wirkende/lang wirkende Insulinanaloga - AM-RL, Anlage III
- Festbetrag SH „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“ Gruppe 1 Stufe 2
- Festbetrag Metformin, Stufe 1
- Festbetrag Humaninsulin – „Insuline“, Gruppe 2 Stufe 2

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

Verwendete Abkürzungen: AM-RL=Arzneimittel-Richtlinie, FB=Festbetrag, SH=Sulfonylharnstoff

## I. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation/Beratungsanforderung)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<b>Albiglutid</b> A10BX13 Eperzan®	<p>Eperzan® ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als:</p> <p><u>Monotherapie</u></p> <p>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.</p> <p><u>Kombinationstherapie</u></p> <p>In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).</p>
Metformin A10BA02	Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Bei Erwachsenen kann Metformin in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
<b>Sulfonylharnstoffe</b>	
Glibenclamid A10BB01	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen, wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Glibenclamid kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.
Glimepirid A10BB12	Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichen.
Gliquidon A10BB08	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ II), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht und ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin.

Gliclazid A10BB09	Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ 2) bei Erwachsenen, sofern eine Diät, körperliche Aktivität u. Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichend sind, um den Blutzuckerspiegel einzustellen.
----------------------	--

### Gliptine (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren)

#### Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

	Als Monotherapie	In Kombination mit					
Sitagliptin A10BH01 z. B. Januvia®/Janumet®	bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	<b>Metformin</b> , wenn Ernährung und Bewegung plus Metformin allein nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen.	einem <b>Sulfonylharnstoff</b> , wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	einem <b>Thiazolidindion</b> , wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem Thiazolidindion den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem <b>Sulfonylharnstoff und Metformin</b> , wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem <b>Thiazolidindion und Metformin</b> , wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	<b>Insulin</b> , wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulin-dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Saxagliptin A10BH03 Onglyza®/ Komboglyze®	bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	<b>Metformin</b> , wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	einem <b>Sulfonylharnstoff</b> bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht	<b>Thiazolidindion</b> bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht	<b>Insulin</b> (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.		<b>Insulin</b> (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

			ausreichend kontrolliert.	zucker nicht ausreichend kontrolliert.			
<b>Inkretinmimetika</b>							
	<b>Als Monotherapie</b>	<b>In Kombination mit</b>					
Exenatide A10BX04 Byetta®/Bydureon®		<p>Byetta® / Bydureon® ist angezeigt zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus in Kombination mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Metformin</li> <li>- Sulfonylharnstoffen</li> <li>- Thiazolidindionen</li> <li>- Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat</li> <li>- Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. BYETTA ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.</li> </ul>					
Liraglutid A10BX07 Victoza®		<p>Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen:</p> <p>In Kombination mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Metformin oder einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz maximal verträglicher Dosis bei Monotherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff;</li> </ul> <p>In Kombination mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Thiazolidindion bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika.</li> </ul>					
<b>Glinide</b>							
Nateglinid A10BX03 z.B. Starlix®		<p>Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.</p>					

Repaglinid A10BX02	Diabetes mellitus Typ 2, wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 auch in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert werden kann. Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu reduzieren.
<b>Glitazone (Thiazolidindione)</b>	<i>Verordnungsausschluss Anlage III - Arzneimittel-Richtlinie</i>

<b>Alpha-Glukosidaseinhibitoren</b>	
z.B. Acarbose A10BF01	Diabetes mellitus Typ 2 wenn durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht wurde, auch in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder Insulin.
<b>Insulin</b>	
z.B. Humaninsulin	Zur Behandlung des Diabetes mellitus.
<b>Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)</b>	
Dapagliflozin A10BX09 Forxiga®/Xigduo®	<p>Forxiga® ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als:</p> <p><u>Monotherapie</u></p> <p>Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.</p> <p><u>Add-on-Kombinationstherapie</u></p> <p>In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen)..</p>
Empagliflozin A10BX12 Jardiance®	<p>Jardiance® ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als:</p> <p><u>Monotherapie</u></p> <p>Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.</p> <p><u>Add-on-Kombinationstherapie</u></p> <p>In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen).</p>
Canagliflozin A10BX11 Invokana®/ Vokanamet®	<p>Invokana® wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als:</p> <p>Monotherapie</p> <p>Bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird.</p>

	<p>Kombinationstherapie</p> <p>Als Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationstherapien).</p>
--	--

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

### **Inhalt**

Indikation für die Recherche.....	323
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	323
Systematische Recherche:.....	324
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	326
Cochrane Reviews.....	337
Systematische Reviews .....	347
Leitlinien .....	371
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:.....	387

### **Indikation für die Recherche bei Albiglutid:**

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen

### **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG:  
„Übersicht zVT, Tabelle I. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

### **Systematische Recherche:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „*Diabetes Mellitus Typ 2*“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 01.09.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC, NICE and Clinical Evidence. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1023 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 151 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 68 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4
FPG	Fasting plasma glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GLP-1	glucagon-like peptide 1
HbA1c	glycosylated haemoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
TRIP	Turn Research into Practice Database

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2010 [18]</p> <p>Beschluss: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p> <p>Siehe auch:</p> <p>IQWiG, 2008 [36]</p> <p>Abschlussbericht (Auftrag A05-05A): Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWiG im Jahr 2008.</p> <p>→ Verordnungsausschluss der Glitazone: „Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.“</p>
<p>IQWiG, 2009 [37]</p> <p>Abschlussbericht (Auftrag A05-05C): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>Nutzenbewertung der Glinide durch das IQWiG ergab: Keinen Beleg für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die Glinide</p> <p><u>Gründe:</u> Es lagen zu vorab definierten Zielgrößen keine relevanten Studien vor und unzureichende Datenlage. Kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen (Vergleichsstudien gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoffen) vorhanden.</p>
<p>G-BA, 2010 [16,17]</p> <p>Beschluss und tragende Gründe: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>„Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.</p> <p>Ausgeschlossen nach Anlage III sind Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nateglinid</li> <li>- Repaglinid</li> </ul> <p>Ausgenommen ist die Behandlung von nieren-insuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance &lt;25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.“</p>
<p>G-BA, 2008 [12]</p> <p>Beschluss: Änderung der AM-RL in Anlage IV: Therapiehinweis zu</p>	<p>Unwirtschaftlichkeit von Exenatide: „Einsatz sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI &gt; 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen,</p>

<p>Exenatide</p>	<p>sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. unwirtschaftlich.“</p>
<p>IQWiG, 2007 [35]</p> <p>Bericht (Rapid Report): Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirkung von Exenatide als Blutzucker-senkende Therapie ist belegt, allerdings kein Beleg für eine bessere Wirkung (ähnliche Ergebnisse) von Exenatide gegenüber Insulin. Daten zu einem Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika liegen nicht vor.</li> <li>• Nutzen oder Zusatznutzen von Exenatide bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie Folgekomplikationen des Diabetes, Mortalität, stationäre Behandlungen, hyperosmolare und ketoazidotische Komata sowie zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik (unzureichende Datenlage)</li> <li>• Als Schaden der Therapie mit Exenatide ist das Auftreten gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse belegt.</li> <li>• Ein Langzeitnutzen oder –schaden bzw. ein Fehlen des Langzeitnutzens oder –schaden ist nicht belegt und bleibt unklar.</li> </ul>
<p>G-BA, 2008 [13]</p> <p>Beschluss: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>„Nach diesem Beschluss sind kurzwirksame Insulinanaloga nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind. In den tragenden Gründen zu diesem Beschluss hat der G-BA ausgeführt, in welchen medizinisch begründeten Einzelfällen Insulinanaloga ausnahmsweise weiterhin verordnet werden können.“</p>
<p>IQWiG, 2005 [34]</p> <p>Abschlussbericht: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kurze Beobachtungsdauer der Studien (5,5 -12 Monate): Ein möglicher positiver Effekt von kurzwirksamen Insulinanaloga hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgekomplikationen oder der Gesamtsterblichkeit kann nicht belegt ermittelt werden (Langzeitnutzen).</li> <li>• Keine Unterschiede bzw. unzureichende Daten hinsichtlich Lebensqualität, Gewichtszunahme, hypoglykämischen, schwerwiegender, symptomatischer noch nächtlicher Hypoglykämien bei den untersuchten Therapieoptionen.</li> <li>• Tendenziell mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter AM-Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-Glulisin und Insulin-Lispro als unter Humaninsulin.</li> </ul>
<p>G-BA, 2010 [19]</p> <p>Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse</p> <p>Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>„Da das Ziel der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit lang wirkenden Insulinanaloga ebenso zweckmäßig mit Humaninsulin, aber kostengünstiger, zu erreichen ist, sieht der Unterausschuss „Arzneimittel“ die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von lang wirkenden Insulinanaloga als erfüllt an.“</p>

<p>IQWiG, 2009 [38]</p> <p>Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander.</p> <p>Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.</p>
<p>G-BA, 2008 [11]</p> <p>DMP (Stand 2008): Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p><u>Blutglukosesenkende Therapie:</u></p> <p>„Zur Erreichung der individuellen Therapieziele sollen nach Möglichkeit zunächst nichtmedikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft werden. Das Ziel der antihyperglykämischen Therapie, gemessen am HbA1c-Wert, ist individuell festzulegen. Wenn die Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen ein Therapieziel ist, ist eine norm-nahe Einstellung der Blutglukose anzustreben. Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Patientenpräferenzen Medikamente zur Blutglukosesenkung verwendet werden, deren positiver Effekt und deren Sicherheit im Hinblick auf die Erreichung der unter Ziffer 1.3.1 * genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen wurden. Es handelt sich in der primären Monotherapie hierbei um folgende Wirkstoffe zur blutglukosesenkenden Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glibenclamid (beim nicht übergewichtigen Patienten),</li> <li>- Metformin (beim übergewichtigen Patienten),</li> <li>- Human-Insulin.</li> </ul> <p>Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere als die o.g. Wirkstoffe verordnet werden sollen (z. B. Insulin-Analoga, weitere orale Antidiabetika), ist die Patientin oder der Patient darüber zu informieren, dass derzeit hierfür keine ausreichenden Belege zur Sicherheit im Langzeitgebrauch sowie zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vorliegen. Sie oder er ist im Übrigen darüber zu informieren, ob für den jeweiligen Wirkstoff Daten zur Wirksamkeit, Steuerbarkeit und Verträglichkeit vorliegen.</p> <p><u>Therapieziele:</u> Die Therapie dient der Erhöhung der Lebenserwartung sowie der Erhaltung oder der Verbesserung der von einem Diabetes mellitus beeinträchtigten Lebensqualität. Dabei sind in Abhängigkeit z. B. von Alter und Begleiterkrankungen der Patientin oder des Patienten individuelle Therapieziele anzustreben: a) Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechselentgleisungen, b) Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität, c) Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie), d) Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.“</p>

<p>G-BA, 2008 [14]</p> <p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin</p>	<p>„Die Gabe von Sitagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzucker-kontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.“</p>
<p>G-BA, 2008 [15]</p> <p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin</p>	<p>„Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurückgezogen. Die Zulassung der fixen Kombination mit Metformin umfasst nur die Gabe nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie.</p> <p>Die Anwendung von Vildagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Vildagliptin eine Alternative sein, siehe auch Therapiehinweis zu Sitagliptin. In diesen Fällen ist der wirtschaftlicheren Fixkombination Metformin/Vildagliptin Vorrang zu geben.“</p>
<p>G-BA, 2013 [27]</p> <p>Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Vildagliptin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [43,51]</p>	<p>a) Monotherapie, bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Zweifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend</p>

	<p>eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (<i>Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin</i>)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [24]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Vildagliptin/Metformin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [44,52]</p>	<p>a) Zweifachkombination Vildagliptin/Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>).</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>).</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2011 [20]</p> <p>Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Linagliptin</p>	<p>Der pU bezieht sich in den dafür vorgesehenen Abschnitten des Dossiers auf eine andere als die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Daher gibt es insgesamt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA.</p>

<p>Siehe auch: IQWiG, 2011 [39]</p>	
<p>G-BA, 2013 [21]</p> <p>Beschluss des G-BA die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2012 [41]</p>	<p>(Erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Absatz 5b SGB V)</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- die Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin.</li> </ul> <p><i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unver-träglich oder nicht ausreichend wirksam ist.)</i></p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:</b> Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatz-nutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).</p>
<p>IQWiG, 2011</p> <p>Rapid Report (A05-07):</p> <p>Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [40]</p>	<p>Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von Maßnahmen mit der Intention zu einer langfristigen, „normnahen“ Blutzuckereinstellung im Vergleich zu einer Maßnahme mit einer weniger intensiven (oder keinen) Intention zur Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.</p> <p>Fazit: Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist für keinen der hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ein Nutzen bzw. Schaden einer „normnahen“ Blutzuckersenkung belegt, d. h. weder für die Gesamtmortalität noch für Folgekomplikationen des Diabetes mellitus (tödliche oder nicht-tödliche Myokardinfarkte, tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen oder Erblindung) und auch nicht für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein belegter Nutzen bzw. Schaden hinsichtlich therapieassoziierter Faktoren (schwere Hypoglykämien oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) liegt ebenfalls nicht vor. Auch ein vorteilhafter bzw. nachteiliger Effekt auf Surrogate wie Vorstufen der Erblindung oder Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz ist nicht nachgewiesen.</p> <p>Allerdings bestehen Hinweise auf einen Schaden durch vermehrte schwere Hypoglykämien und vermehrte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unabhängig von Hypoglykämien. Dem steht ein Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Vermeidung nicht-tödlicher Herzinfarkte gegenüber.</p>
<p>G-BA, 2013 [28]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen</p>	<p>a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber</b></p>

<p>Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin</p> <p>Siehe auch IQWiG, 2013 [46]</p>	<p><b>Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:</b> Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin</i>)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Orale Dreifachkombination von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) Kombination von Saxagliptin mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne Metformin) allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>).</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>
<p>G-BA, 2013 [29]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin+Metformin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [47]</p>	<p>a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):</b> Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>b) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Metformin + Humaninsulin (<i>ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p>

<p>Und: (neues Anwendungsgebiet)</p> <p>G-BA, 2013 [22]</p> <p>IQWiG, 2013 [48]</p>	<p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin):</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <hr/> <p>(neues Anwendungsgebiet)</p> <p>Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist.</i>)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [23]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [49]</p>	<p>a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):</b> Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>b) Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:</b> Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>c) Zweifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (<i>Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin</i>)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) Dreifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend</p>

	<p>senken:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>e) Kombination Sitagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [26]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Sitagliptin + Metformin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [50]</p>	<p>a) Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):</b> Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>b) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

<p>G-BA, 2013 [25]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Dapagliflozin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [42,45]</p>	<p>a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird:  <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:  <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren:  <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) (<i>Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen</i>)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:  <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Metformin + Humaninsulin (<i>ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [30]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Dapagliflozin/Metformin</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b></p> <p>Xigduo® ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird</li> <li>- in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird</li> </ul>

Siehe auch: IQWiG, 2014 [53]

- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

**Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Cochrane Reviews

<p>Hemmingsen, 2013 [33]</p> <p>Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>To assess the effects of sulphonylurea monotherapy versus placebo, no intervention or other antidiabetic interventions for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).</p> <hr/> <p><b>Methodik</b></p> <p>Population: Participants with type 2 diabetes mellitus</p> <p>Intervention/ Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• First-, second- or third-generation sulphonylureas versus placebo, diet, metformin, thiazolidinediones, insulin or any other antidiabetic comparator.</li> <li>• Second- or third-generation sulphonylureas versus first-generation sulphonylureas.</li> </ul> <p>Endpunkt: All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Non-fatal macrovascular outcomes (assessed together and separately: non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, amputation of lower extremity and cardiac or peripheral revascularization), Microvascular outcomes, Glycaemic control (fasting plasma glucose and HbA1c), BMI, Weight, Adverse events</p> <p>Studiendauer: 24 Wochen bis 10,7 Jahre</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche bis August 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 72 (n=22.589)</p>																			
<p><b>Ergebnisdarstellung</b></p>																				
<p><b>First-generation sulphonylureas compared with controls for DM type 2</b></p>																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Outcomes</th> <th style="width: 15%;">Relative effect (95%CI)</th> <th style="width: 15%;">Anzahl Studien (n=)</th> <th style="width: 10%;">Quality of Evidence (GRADE)</th> <th style="width: 30%;">Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;"><b>All-cause mortality</b></td> </tr> <tr> <td>Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]</td> <td><b>RR 1.46</b> (0.87 to 2.45)</td> <td>2 (n=553)</td> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle;">low</td> <td>Small sample size (1. 5% of the diversity-adjusted required information size)</td> </tr> <tr> <td>Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]</td> <td><b>RR 1.18</b> (0.88 to 1.59)</td> <td>2 (n=1944)</td> <td>Trial sequential analysis showed that 5.7% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued</td> </tr> </tbody> </table>		Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Quality of Evidence (GRADE)	Comments	<b>All-cause mortality</b>					Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	<b>RR 1.46</b> (0.87 to 2.45)	2 (n=553)	low	Small sample size (1. 5% of the diversity-adjusted required information size)	Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	<b>RR 1.18</b> (0.88 to 1.59)	2 (n=1944)	Trial sequential analysis showed that 5.7% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Quality of Evidence (GRADE)	Comments																
<b>All-cause mortality</b>																				
Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	<b>RR 1.46</b> (0.87 to 2.45)	2 (n=553)	low	Small sample size (1. 5% of the diversity-adjusted required information size)																
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	<b>RR 1.18</b> (0.88 to 1.59)	2 (n=1944)		Trial sequential analysis showed that 5.7% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued																

<b>Cardiovascular mortality</b>				
Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	<b>RR 2.63</b> (1.32 to 5.22)	2 (n=553)	low	Small sample size (0.7% of the diversity-adjusted required information size)
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	<b>RR 1.36</b> (0.88 to 1.48)	2 (n=1944)		Trial sequential analysis showed that 1.1% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
<b>Non-fatal macrovascular outcomes</b>				
Composite	not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Non-fatal myocardial infarction Intervention vs insulin [4.75 years to 10.0 years]	<b>RR 1.08</b> (0.81 to 1.45)	2 (n=1944)	low	
<b>Cancer</b>				
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	<b>RR 0.81</b> (0.29 to 2.27)	2 (n=1944)	low	One study reported any cancer and the other death due to cancer

### **Second-generation sulphonylureas compared with controls for type 2 diabetes mellitus**

<b>Outcomes</b>	<b>Relative effect (95%CI)</b>	<b>Anzahl Studien (n=)</b>	<b>Quality of Evidence (GRADE)</b>	<b>Comments</b>
<b>All-cause mortality</b>				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	<b>RR 0.98</b> (0.61 to 1.58)	6 (n=3528)		Trial sequential analysis showed that 2.3% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	<b>RR 0.92</b> (0.60 to 1.41)	7 (n=4955)		Results of the randomeffects model. Trial sequential analysis showed that 2.5% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was

				accrued
Intervention vs insulin [9 months to 10 years]	<b>RR 0.96</b> (0.79 to 1.18)	4 (n=1642)	low	c. Trial sequential analysis showed that 12.8% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs incretin-based control [52 weeks to 104 weeks]	<b>RR 1.39</b> (0.52 to 3.68)	2 (n=1503)		d. Trial sequential analysis showed that 0.5% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued.
Intervention vs meglitinide [12 to 17 months]	<b>RR 1.44</b> (0.47 to 4.42)	7 (n=2038)		e. Trial sequential analysis showed that only a minor fraction of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued.
<b>Cardiovascular mortality</b>				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	<b>RR 1.47</b> (0.54 to 4.01)	6 (n=3528)	low	Trial sequential analysis showed that 2.7% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	<b>RR 1.30</b> (0.55 to 3.07)	7 (n=4955)		Trial sequential analysis showed that 0.3% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs insulin [9 months to 10 years]	<b>RR 0.96</b> (0.73 to 1.28)	4 (n=1642)		Trial sequential analysis showed that 6.6% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs meglitinide [12 to 17 months]	<b>RR 0.97</b> (0.27 to 3.53)	7 (n=2038)		Trial sequential analysis showed that only a minor fraction of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
<b>Non-fatal macrovascular outcomes</b>				
<i>Composite</i>				
Intervention vs metformin [6 months to 4 years]	<b>RR 0.67</b> (0.48 to 0.93)	3 (n=3018)		Non-fatal macrovascular outcomes as a composite outcome were not reported in the way we predefined to assess this outcome. Trial sequential analysis showed that 5% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was ac-

				crued
Intervention vs thiazolidinediones [52 weeks to 4 years]	<b>RR 0.91</b> (0.62 to 1.33)	6 (n=4600)	low	
Intervention vs meglitinide [12 to 15 months]	<b>RR 0.50</b> (0.20 to 1.20)	3 (n=866)		The definition of nonfatal macrovascular outcomes was heterogenous
<i>Non-fatal myocardial infarction</i>				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	<b>RR 1.02</b> (0.37 to 2.85)	4 (n=3061)	low	
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	<b>RR 0.68</b> (0.41 to 1.14)	7 (n=4956)		
Intervention vs meglitinide [2c. 12 months to 17 months]	<b>RR 1.03</b> (0.26 to 4.08)	3 (n=726)		

### Third-generation sulphonylureas compared with controls for type 2 diabetes mellitus

Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Quality of Evidence (GRADE)	Comments
<b>All-cause mortality</b>	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
<b>Cardiovascular mortality</b>	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
<b>Macrovascular outcomes</b>	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
<b>Microvascular outcomes</b>	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
<b>Adverse events</b>				
All adverse events [6 to 12 months]	<b>RR 0.88</b> (0.78 to 0.99)	3 (n=510)	low	Trial sequential analysis showed that firm evidence was not established
Drop-outs due to adverse events	<b>RR 0.54</b> (0.15 to 1.97)	2 (n=423)		

Interventions vs thiazolidinediones [24 to 52 weeks]				
<p>Conclusions when all sulphonylurea groups (first-, second- and third-generation) were analysed together were similar to those of second-generation sulphonylurea.</p>				
<p>Fortsetzung Hemmingsen, 2013</p>	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Among the 72 trials included in this analysis, we classified none of the trials as having low risk of bias according to all bias domains and we only classified seven trials as having a lower risk of bias according to a combined evaluation of sequence generation, allocation concealment and blinding.</li> <li>• Several of the included trials had an open-label design, which might have influenced the reporting from both the participants and the investigators.</li> <li>• Diagnostic criteria and definitions of outcomes differed among trials and were not always well defined.</li> <li>• The way sulphonylurea monotherapy or another comparator was applied to the participants varied among the trials.</li> <li>• In trial sequential analysis, none of the analyses of mortality outcomes, vascular outcomes or severe hypoglycaemia met the criteria for firm evidence of a RRR of 10% between interventions.</li> </ul>			
<p>Shyangdan, 2011 [62]  Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus</p>	<p>Fragestellung To assess the effects of glucagon-like peptide analogues in patients with type 2 diabetes mellitus.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat (&gt;18 J) mit DM Typ 2</p> <p>Intervention GLP-1 analogue (auch in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff)</p> <p>Komparator: placebo, insulin, an oral anti-diabetic agent, or another GLP-1 analogue</p> <p>Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht, HRQoL, Adverse events</p> <p>Studiendauer: mind. 8 Wochen</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis März 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=6899)</p>			

## Ergebnisdarstellung

(Darstellung nur für Exanatide und Liraglutid)

### **Exanatide**

Exenatide versus thiazolidinedione (pioglitazone), 1 trial:

HbA1c: slightly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with pioglitazone 45 mg once daily (-1.5% versus -1.2%, P = 0.02).

Weight change: Participants taking exenatide once weekly lost weight while those taking pioglitazone gained weight (-2.3 kg versus + 2.8 kg, P < 0.00001).

Exenatide versus DPP-4 inhibitors (sitagliptin), 1 trail

HbA1c: significantly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with sitagliptin 100 mg daily (-1.5% versus -0.9%, P < 0.00001).

Weight change: once weekly exenatide led to a significantly greater weight loss than sitagliptin 100 mg daily (-2.3 versus -0.8 kg, P = 0.0009).

Exenatide versus insulin (glargine) 1 trial

HbA1c: Once weekly exenatide led to a slightly greater reduction in HbA1c than with insulin glargine (-1.5% versus -1.3%).

### **Liraglutide**

Liraglutide (0.9 mg) versus placebo, 1 trial

HbA1c: The reduction in HbA1c level at end of the study was significantly greater with 0.9 mg liraglutide than with 0.6 mg liraglutide (-1.56% versus -1.46%) or placebo (-1.56% versus -0.4%).

Liraglutide (1.2 mg) versus placebo, 3 trials

HbA1c: The overall mean difference was -1.15 (95% CI -1.33 to -0.96, P < 0.00001)

Liraglutide (1.8 mg) versus placebo, 4 trials

HbA1C: difference of -1.15 (95% CI -1.31 to -0.99, P < 0.00001)

Liraglutide (1.8 mg) versus insulin (glargine) 1 trial

HbA1c: significantly more reduced with 1.8 mg liraglutide than with insulin glargine (mean difference -0.24%, 95%CI -0.39 to -0.08, P =

	<p>0.0015 according to the original analysis).</p> <p>Liraglutide versus sulphonylurea (glimepiride) 2 trials</p> <p>HbA1c: no significant difference between 1.2 or 1.8 mg liraglutide and glimepiride.</p> <p>GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist (exenatide vs liraglutide), 1 trial</p> <p>HbA1c: significantly more reduced with liraglutide(-1.22% versus -0.79%, mean difference 0.33 (95% CI 0.11 to 0.55, P &lt; 0.0001).</p> <hr/> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren:</p> <p>Studies were mostly of short duration, usually 26 weeks. None of the studies was long enough to assess long-term positive or negative effects.</p>
<p>Swinnen, 2011 [63]</p> <p>Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To assess the effects of insulin detemir and insulin glargine compared with each other in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM typ 2</p> <p>Intervention: insulin detemir</p> <p>Komparator: insulin glargin</p> <p>Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht</p> <p>Studiendauer: &gt;12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: Bis Jan. 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2250)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>HbA1c (4 trials, n=2250)</p> <p>Not statistically significant estimated mean difference of 0.07% (95% CI -0.10 to 0.24). There was substantial statistical heterogeneity between studies (P = 0.04, I2 = 64%).</p> <p>Fasting glucose</p> <p>Insulin glargine was associated with statistical significantly lower fasting glucose at study endpoint than insulin detemir (mean difference of 0.34mmol/L [95%CI 0.01 to 0.67], but with some statistical</p>

	<p>heterogeneity [P = 0.11, I<sup>2</sup> = 50%]</p> <p>Overall hypoglycaemia</p> <p>There was no difference between the two insulins in the relative risk of having at least one hypoglycaemic event: risk ratio of 0.98 (95% CI 0.92 to 1.05), without evidence for statistical heterogeneity (P = 0.42, I<sup>2</sup>=0%). Similarly, there was no statistically significant difference in the event rate for overall hypoglycaemia (Analysis 1.8): rate ratio of 1.00 (95% CI 0.90 to 1.11), with substantial statistical heterogeneity (P = 0.0006, I<sup>2</sup>= 83%).</p> <p>Severe hypoglycaemia (4 trials n=2252)</p> <p>Both relative risk and rate ratio of severe hypoglycaemia were not statistically significantly lower for insulin detemir than for insulin glargine: RR 0.82 (95% CI 0.51 to 1.32 )</p> <hr/> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our analyses suggest that there is no clinically relevant difference in the efficacy or the safety between insulin detemir and insulin glargine for targeting hyperglycaemia. However, to achieve the same glycaemic control insulin detemir was often injected twicedaily in a higher dose but with less weight gain, while insulin glargine was only injected once-daily, with somewhat fewer injection site reactions.</p>
<p>Richter, 2008 [60]</p> <p>Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To assess the effects of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat mit DM Typ 2</p> <p>Intervention/ Komparator</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitagliptin oder Vildagliptin vs. Placebo;</li> <li>• Sitagliptin oder Vildagliptin vs. einzelne Antidiabetika;</li> <li>• Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika vs. andere Kombinationen der Antidiabetika;</li> <li>• Sitagliptin oder Vildagliptin vs. intensive Lifestyle Interventionen</li> </ul> <p>Endpunkt: <u>Primäre Endpunkte:</u> Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert); Nebenwirkungen; gesundheitsbezogene Lebensqualität <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Körpergewicht, [nicht untersuchte Endpunkte bzw. limitierte Daten: β-Zellenfunktion; Mortalität Morbidität; Kosten</p> <p>Studiendauer: mind. 12 Wochen mit DPP-4 Inhibitoren; Range: 12-52 Wochen):</p>

	<p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25 (n=12864)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung (Sitagliptin: 11 trials; Vildagliptin: 14 trials)</p> <p>HbA1c-Wert (Veränderung Ausgangswert - Wert am Ende der Studie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Sitagliptin (6 RCTs) oder Vildagliptin (6 RCTs) versus Placebo:</u> Unter Berücksichtigung aller Studien, zeigte sich eine hohe Heterogenität (<math>I^2= 65%</math> und <math>95%</math>) aufgrund japanischer Studien. Nach Ausschluß dieser Studien sag <math>I^2</math> auf <math>25%</math>. Stat. signifikanter Vorteil von Sitagliptin und Vildagliptin (<math>\emptyset</math>-Difference: <math>-0.7</math> (<math>95\%</math>: <math>-0.8, -0.6</math>); <math>p&lt;0.00001</math> / <math>-0.6</math> (<math>95\%KI: -0.07, -0.05</math>); <math>p&lt;0.00001</math>). <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei separater Betrachtung von 12 Wochen und 52 Wochen bleiben die DPP-4 Inhibitoren im Vergleich zu Placebo stat. signifikant im Vorteil.</li> </ul> </li> <li>○ <u>Sitagliptin (2 RCTs) oder Vildagliptin (3 RCTs) versus Monotherapie mit anderen Antidiabetika:</u> Stat. signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sitagliptin und Vildagliptin [<math>\emptyset</math>-Differenz: <math>0.33</math> (<math>95\%KI: 0.18-0.48</math>; <math>p= 0.000020</math>) / <math>0.30</math> (<math>95\%KI: 0.14-0.46</math>; <math>p&lt;0.00001</math>)].</li> <li>○ <u>Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika versus andere Kombinationen der Antidiabetika:</u> Nur Sitagliptin zeigt einen stat. signifikanten Vorteil (<math>\emptyset</math>-Differenz: <math>-0.40</math>; <math>95\%KI: -0.47; -0.33</math>; <math>p&lt;0.00001</math>); Vildagliptin zeigt keinen stat. signifikant unterschiedlichen Effekt gegenüber anderen Antidiabetika Kombinationen.</li> </ul> <p><u>Nebenwirkungen:</u> Statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der Infektionen unter Sitagliptin (RR: 1.15; <math>95\%KI: 1.02-1.31, P=0.03</math>) gegenüber den Vergleichstherapien, nicht aber unter Vildagliptin. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin) hinsichtlich Therapieabbruchs aufgrund schwerer Nebenwirkungen und ernste Nebenwirkungen.</p> <p><u>Gewicht:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Sitagliptin oder Vildagliptin versus Placebo:</u> Signifikante Gewichtsreduktion unter Placebo gegenüber Sitagliptin und Vildagliptin (<math>\emptyset</math>-Difference: <math>0.7</math> kg; <math>95\%KI: 0.3-1.1</math>; <math>p= 0.0002</math> / <math>0.8</math> kg; <math>95\%KI: 0.2-1.3</math>; <math>p=0.009</math>).</li> <li>○ <u>Sitagliptin (3 RCTS) oder Vildagliptin (1 RCT) versus Antidiabetika (Monotherapie):</u> In den meisten Studien trat unter Kontrolle eine statistisch signifikante oder gleichwertige Gewichtsreduktion auf, wenn verglichen wird mit Sitagliptin oder Vildagliptin (<math>\emptyset</math>-Differenz: Sitagliptin: <math>0.6</math>; <math>95\%KI: 0.13-1.07</math>; <math>p=0.012</math> / Vildagliptin: <math>1.55</math>; <math>95\%KI: 0.19-1.32</math>; <math>p=0.0089</math>).</li> </ul> <hr/> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohe Heterogenität: Japanische Studien, viele unterschiedli-</li> </ul>
--	--

	<p>che Substanzen bei Vergleich von DPP-4 Inhibitoren in Kombination mit anderen Kombinationstherapien, Unterschiede im Patientenkollektiv (vorbehandelte vs. nicht-vorbehandelte Patienten).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Daten zu klinisch relevanten Endpunkten wie Mortalität und Morbidität fehlen.</li><li>• Die Aussagen basieren teilweise auf wenigen RCTs.</li></ul>
--	---

## Systematische Reviews

<p>Bennett, 2011 [4]  (Agency for Healthcare Research and Quality)  Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 27.</p>	<p><b>Fragestellung</b> Given the number of medications available for type 2 diabetes mellitus, clinicians and patients need information about their effectiveness and safety to make informed choices. The objective of this review was to summarize the benefits and harms of medications (metformin, second-generation sulfonylureas, thiazolidinediones, meglitinides, DPP-4-inhibitors, and glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonists), as monotherapy and in combination, for the treatment of adults with type 2 diabetes.</p> <p>The EPC investigators were guided by 4 key clinical questions, which pertained to adults aged 18 years or older with a diagnosis of type 2 diabetes mellitus. The questions are paraphrased as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Intermediate outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on the intermediate outcomes of glycemic control as measured by A1c, body weight, and lipids, including LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglycerides?</li> <li>2. Long term outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on long-term clinical outcomes, including all-cause mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), retinopathy, nephropathy, and neuropathy?</li> <li>3. Adverse effects: How do the various treatment options compare with regard to risks of adverse events and side effects?</li> <li>4. Differences in subgroups: Do the safety and effectiveness of treatment options differ across patient subgroups, especially for adults aged 65 or older?</li> </ol>
	<p><b>Methodik</b> (Die ausführliche Darstellung der Methodik findet sich in der Publikation.) Population: Pat. mit DM Typ II</p> <p>Intervention/ Komparator: alle Wirkstoffe, die zur Behandlung des DM 2 eingesetzt werden.</p> <p>Endpunkt: k.A.</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis April 2010 (als Update zu dem Report aus 2007) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 166 (davon 71 Studien schon im Report aus 2007)</p>
	<p><b>Ergebnisdarstellung</b> (An dieser Stelle nur eine kurze Zusammenfassung der ausführlichen Ergebnisse geben.)</p> <p><b>Key Question 1.</b> In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of these treatment options (see list of comparisons) for the intermediate outcomes of glycemic control (in terms of HbA1c), weight, or lipids?</p>

Intermediate clinical outcomes were the most frequently evaluated outcomes. We identified 121 relevant articles with data from RCTs that addressed either HbA1c, body weight, or lipids. Fifty-one of the studies had also been included in the 2007 comparative effectiveness review.

**HbA1c.** We found that most diabetes medications (metformin, thiazolidinediones, sulfonylureas, and repaglinide) reduced HbA1c to a similar degree, by about 1 absolute percentage point when compared with baseline values, after 3 or more months of treatment.

Metformin was more effective in reducing HbA1c than the DPP-4 inhibitors as monotherapy (by about 0.4 absolute percentage points).

Two-drug combination therapies with metformin (such as metformin plus thiazolidinediones, metformin plus sulfonylureas, and metformin plus DPP-4 inhibitors) were generally more effective in reducing HbA1c than was metformin monotherapy (by about 1 absolute percentage point). Most combinations of metformin, sulfonylureas, and thiazolidinediones had similar efficacies in lowering HbA1c. Although we included comparisons with the GLP-1 agonists, we graded the evidence for these comparisons as insufficient or low; therefore, we were limited in our ability to draw firm conclusions about their effectiveness.

**Weight.** Diabetes medications varied in terms of their effects on body weight. Notably, weight change was small to moderate, generally less than 2 kg between baseline and final values. Unlike thiazolidinediones or sulfonylureas, metformin was not associated with weight gain, with a mean difference of about -2.6 kg between metformin and the other drugs, in trials that lasted more than 3 months but generally less than 1 year. Although placebo-controlled trials of metformin were excluded from this review, we know from the 2007 evidence report that metformin was the GLP-1 agonists were associated with a relative weight change of about 2.5 kg.

**Lipids.** The effects on lipid levels varied across medication type, but most were small to moderate (changes of about 0.5 mg/dL to 16 mg/dL for LDL, 0.5 mg/dL to 4 mg/dL for highdensity lipoprotein [HDL], and 0 mg/dL to 33 mg/dL for triglycerides [TG]), in studies that generally lasted between 3 and 12 months.

Metformin had favorable effects on all the lipid classes: It decreased LDL more effectively than did sulfonylureas, rosiglitazone, or pioglitazone, and it decreased TG more efficiently than sulfonylureas or rosiglitazone. However, pioglitazone was more effective than metformin in decreasing TG. The addition of rosiglitazone to metformin increased LDL and HDL but also increased TG when compared to metformin monotherapy and to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of pioglitazone to metformin also increased HDL but decreased TG when compared to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of DPP-4 inhibitors to metformin did not have an effect on HDL in comparison with metformin monotherapy.

We noted that one medication or class may have favorable effects on one lipid outcome and unfavorable effects on another lipid outcome. For instance, rosiglitazone was less effective than pioglitazone in decreasing LDL, and it increased HDL to a lesser extent

than did pioglitazone, but both favorably decreased TG.

**Key Question 2.** In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of the treatment options in terms of the following long-term clinical outcomes? (All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy)

Although we identified 41 new studies in addition to the 25 studies included in the 2007 evidence report, the new studies were generally of short duration (less than 1 year) and had few long-term events (such as deaths and cardiovascular disease), making any estimates of risk difference very imprecise. Therefore, most comparisons for this key question had a low strength of evidence.

Metformin was associated with slightly lower all-cause mortality and cardiovascular disease mortality than were sulfonylureas. However, the evidence was limited by inconsistency between the trials and observational studies and the overall low precision of the results, due to the rarity of events. Data from the 2007 evidence report also showed that treatment with metformin was associated with a decreased risk of cardiovascular mortality when compared with any other oral diabetes agent or placebo, although the results for all-cause mortality and cardiovascular morbidity were not significant.

We found few studies with the newer DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists, but overall the evidence on these newer agents was insufficient to allow us to make any meaningful conclusions. Few studies included insulin added to oral medications or compared other two-drug combination therapies.

Few studies addressed microvascular outcomes of nephropathy, retinopathy, or neuropathy. We found moderate strength of evidence that pioglitazone is better than metformin at reducing short-term nephropathy, based on two short-duration RCTs. Only three comparisons were included for the outcome of neuropathy, and these studies were limited by their small sample sizes and poorly defined outcomes. We did not identify any studies for the outcome of retinopathy.

**Key Question 3** In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative safety of the treatment options in terms of the following adverse events and side effects? (Hypoglycemia, Liver injury, Congestive heart failure, Severe lactic acidosis, Cancer, Severe allergic reactions, Hip and non-hip fractures, Pancreatitis, Cholecystitis, Macular edema or decreased vision, Gastrointestinal side effects)

This Key Question was addressed by 107 studies.

Hypoglycemia. Hypoglycemic episodes were three to seven times as frequent in people taking sulfonylureas as in those taking metformin, thiazolidinediones, or DPP-4 inhibitors. Combination therapies that

included a sulfonylurea plus metformin also had an excess hypoglycemia risk when compared to metformin plus a thiazolidinedione.

**Congestive heart failure.** Based on a single RCT with moderate risk of bias, we found low strength of evidence that the risk of congestive heart failure (CHF) was higher with combination therapy containing rosiglitazone than with a combination of metformin and a sulfonylurea (relative risk [RR] 2.1). We also found a higher risk of CHF with thiazolidinedione monotherapy than with sulfonylurea monotherapy. We were unable to draw any useful conclusions about CHF risk from other drug comparisons of interest, either because of an absence of evidence, conflicting results, or the low quality of the studies.

**Gastrointestinal side effects.** Metformin was associated with higher risk of gastrointestinal side effects than were all other medications, regardless of whether the metformin was used as monotherapy or as part of combination therapy.

**Other adverse events.** We found reports of four types of adverse events that were not addressed in our previous evidence report: macular edema, cholecystitis, pancreatitis, and fractures. Except for fractures, the majority of the evidence was graded as low strength because the availability of only a few studies and events limited the assessment of consistency and precision of the results.

We did find a high strength of evidence showing that thiazolidinediones, either in combination with another medication or as monotherapy, were associated with a 1.5-fold higher risk of bone fractures than was metformin alone or in combination with sulfonylurea.

We also found little evidence regarding liver injury and cancer, outcomes included in the 2007 evidence report. However, in agreement with other reviews, we found a moderate strength of evidence for a lack of increased risk of lactic acidosis with metformin treatment, as compared to a sulfonylurea or a combination of metformin and sulfonylurea.

**Key Question 4** Do the safety and effectiveness of these treatment options

(see list of comparisons) differ across subgroups of adults with type 2 diabetes, in particular for adults age 65 or older, in terms of mortality, hypoglycemia, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes?

Twenty-eight studies applied to Key Question 4.

We found that when compared to men, women taking rosiglitazone either as monotherapy or in combination were at higher risk for bone fractures than were those taking metformin alone or in combination with sulfonylureas.

However, for the majority of comparisons, the available studies did not have sufficient power to allow for subgroup analyses, and few studies occurred exclusively in a subpopulation. We found no conclusive information to predict which subgroups of patients might differentially respond to alternative treatments.

	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Overall, few studies contained sufficient data on event rates to make it possible to analyze major clinically important adverse events and long-term complications of diabetes.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. We identified few published studies on long-term clinical outcomes such as cardiovascular disease, stroke, nephropathy, and neuropathy.</li> <li>2. Few studies used standard measures for diabetic nephropathy and kidney function, such as estimated glomerular filtration rate, or clinical outcomes, such as time to dialysis, as outcomes in their comparisons of these medications.</li> <li>3. We identified few observational studies that examined macular edema, cancer, and fractures as related to thiazolidinediones, insulin, and other medications.</li> </ol>
<p>Monami, 2010 [55]</p> <p>Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials</p>	<p>Fragestellung Meta-analyse von RCTS zur Beurteilung der Rolle von DPP-4-Inhibitoren bei der Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p>Methodik Population: Patienten mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: DPP-4 Inhibitoren</p> <p>Komparator: Placebo oder einer anderen aktiven Vergleichstherapie (andere orale Antidiabetika und/oder Insulin)</p> <p>Endpunkt: HbA1c Wert, Hypoglykämien, andere Nebenwirkungen</p> <p>Beobachtungsdauer &gt;12 Wochen</p> <p>Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien)</p> <p>Suchzeitraum: systemtische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008 (publiziert/nicht publiziert)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):41 (9 unveröffentlichte und 32 veröffentlichte) (n=k.A.)</p> <p>Ergebnisdarstellung (Hinweis: zu Saxagliptin nur Phase II Studien vorhanden)</p> <p><u>HbA1c Wert</u></p> <p>Sitagliptin und Vildagliptin zeigten eine stat. signifikante Reduktion des HbAc1 Wertes (bei publizierten Studien, Trend bei unpublizierten Studien), wenn verglichen wurde gegen Placebo (publizierte Studien: -0.70 (-0.80, -0.59); p&lt;0.001 / unpublizierte Studien (basierend auf 4 Studien): -0.68 (-1.57-0.21); p= 0.21). Zu Saxagliptin keine separate Analyse, da nur eine Studie vorhanden.</p> <p>Ähnliche Ergebnisse wurden sowohl bei einer Monotherapie als auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika berichtet, wenn verglichen wird mit Placebo.</p> <p>In den Studien mit aktiven Vergleichstherapien, zeigten DPP-4 Inhibi-</p>

toren einen vergleichbaren Effekt gegenüber Thiazolidinedion.

Sulfonylharnstoffe und Metformin hingegen waren den DPP-4 Inhibitoren in ihrer Wirksamkeit überlegen. Zu Acarbose konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da nur eine Studie verfügbar war.

#### Körpergewicht

DPP-4 Inhibitoren zeigten keinen stat. signifikanten Effekt auf den BMI, wenn verglichen wurde mit Placebo. Es wurde jedoch eine stat. Signifikanz zugunsten der DPP-4 Inhibitoren erreicht, wenn verglichen wurde mit Thiazolidinedion (-0.2 (-0.3,-0,1) kg/m<sup>2</sup>; p=0.008).

Aufgrund unzureichender Datenlage zu diesem Endpunkt, waren keine Analysen mit anderen oralen Antidiabetika möglich.

#### Hypoglykämie

Vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien unter DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin), wenn verglichen wird mit Placebo oder diese in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin gegeben werden.

Bei einem direkten Vergleich zwischen DPP-4 Inhibitoren und Sulfonylharnstoffen, zeigten DPP-4 Inhibitoren ein stat. signifikant geringeres hypoglykämisches Risiko (keine Signifikanzangabe); nicht aber gegenüber Thiazolidinedion.

Alle Studien berichteten schwere Hypoglykämien unter Sitagliptin (N=6) und Vildagliptin (N=4). Drei weitere Studien berichteten schwer Hypoglykämien bei 5 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. 9 Patienten in der Vergleichsgruppe (alle behandelt mit Sulfonylharnstoffen). Keine schweren Hypoglykämien unter Vildagliptin vs. 5 unter den Vergleichstherapien (alle Placebo).

Schwere hypoglykämische Ereignisse unter Vildagliptin traten nur in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auf.

#### Andere Nebenwirkungen

DPP-4 Inhibitoren zeigten kein stat. signifikant erhöhtes Gesamtrisiko auf andere Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit Placebo oder Thiazolidinedion.

Gegenüber Sulfonylharnstoff und Alpha-Glukosidase Inhibitoren zeigten die DPP-4 Inhibitoren eine stat. signifikant geringere Inzidenz (Sulfonylharnstoff: 0.64; 95%KI: 0.51-0.80; p<0.001; N= 2 Studien / Alpha-Glukosidase Inhibitor: 0.51; 95%KI: 0.39-0.67; p<0.001; N= 2 Studien).

Bei Metformin zeigte sich ein grenzwertiges Ergebnis (0.78; 95%KI: 0.61-1.00; p= 0.050).

Keine Unterschiede hinsichtlich des Mortalitätsrisikos zwischen DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien.

Keine Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse zwischen

	<p>DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien.</p> <p>Stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Entzündungen im Nasenrachenraum unter Sitagliptin (keine Signifikanzangabe), nicht aber unter Vildagliptin.</p>																							
<p>Monami, 2013 [56]</p> <p>Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>The aim of the present meta-analysis is the assessment of the overall efficacy and safety profile of these drugs, exploring potential differences across individual agents.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Patienten mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: SGLT-2 inhibitors</p> <p>Komparator: placebo or active drugs (oral hypoglycaemic agents and/or insulin) different from other SGLT-2 inhibitors</p> <p>Endpunkt: HbA1c Wert (nach 12, 24 und 52 Wochen), BMI, Fasting plasma glucose (FPG), Nebenwirkungen</p> <p>Beobachtungsdauer &gt;12 Wochen</p> <p>Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien)</p> <p>Suchzeitraum: systemtische Literaturrecherche bis Mai 2013 (publiziert/nicht publiziert)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (3 unveröffentlichte und 22 veröffentlichte) (n=7524)</p> <hr/> <p>Ergebnisse</p> <p>HbA1c: SGLT-2 inhibitors Vs. Placebo (21 trials): Significant reduction of HbA1c at all the time points considered.</p> <p>HbA1c - Results of active comparator trials on 12- and 24-week: Differences in means in HbA1c between SGLT-2 inhibitors and active comparators at 12 and 24 weeks in trials included in the meta-analysis.</p> <table border="1" data-bbox="568 1588 1399 1827"> <thead> <tr> <th rowspan="2">HbA1c (%)</th> <th colspan="3">Sodium glucose co-transport-2 inhibitors versus</th> </tr> <tr> <th>Glipizide</th> <th>Metformin</th> <th>Sitagliptin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N arms</td> <td>(1)</td> <td>(5)</td> <td>(2)</td> </tr> <tr> <td>12 weeks</td> <td>0.3 [0.2; 0.4]*</td> <td>0.0 [-0.1; -0.1]</td> <td>0.0 [-0.3; 0.3]</td> </tr> <tr> <td>(1)</td> <td>(5)</td> <td>(1)</td> <td>N arms</td> </tr> <tr> <td>24 weeks</td> <td>0.3 [0.2; 0.5]*</td> <td>0.1 [-0.1; 0.2]</td> <td>-0.2 [-0.4; -0.1]*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p &lt; 0.05; **p &lt; 0.001.</p> <p>Effects on Other Metabolic Parameters</p> <p>In placebo-controlled trials, SGLT-2 inhibitors determined a weight loss during the first 24 weeks, which was maintained up to 52 weeks. In the</p>	HbA1c (%)	Sodium glucose co-transport-2 inhibitors versus			Glipizide	Metformin	Sitagliptin	N arms	(1)	(5)	(2)	12 weeks	0.3 [0.2; 0.4]*	0.0 [-0.1; -0.1]	0.0 [-0.3; 0.3]	(1)	(5)	(1)	N arms	24 weeks	0.3 [0.2; 0.5]*	0.1 [-0.1; 0.2]	-0.2 [-0.4; -0.1]*
HbA1c (%)	Sodium glucose co-transport-2 inhibitors versus																							
	Glipizide	Metformin	Sitagliptin																					
N arms	(1)	(5)	(2)																					
12 weeks	0.3 [0.2; 0.4]*	0.0 [-0.1; -0.1]	0.0 [-0.3; 0.3]																					
(1)	(5)	(1)	N arms																					
24 weeks	0.3 [0.2; 0.5]*	0.1 [-0.1; 0.2]	-0.2 [-0.4; -0.1]*																					

	<p>only available trial versus glipizide, dapagliflozin has a more favourable effect on BMI.</p> <p>Serious Adverse Events</p> <p>The overall incidence of serious adverse events was not significantly different with SGLT-2 inhibitors, both in placebo-controlled or active comparator-controlled trials</p>
<p>Phung, 2010 [59]</p> <p>Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To determine the comparative efficacy, risk of weight gain, and hypoglycemia associated with noninsulin antidiabetic drugs in patients with type 2 DM not controlled by metformin alone.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. DM Typ 2, bei denen keine ausreichende Blutzuckersenkung nach einer Metformin-Monotherapie erzielt wurde.</p> <p>Intervention: orale Antidiabetika</p> <p>Komparator: Placebo oder andere orale Antidiabetika in Kombination mit Metformin</p> <p>Endpunkt: change in HbA1c, proportion of patients achieving HbA1c goal of less than 7%, change in weight, and incidence of hypoglycemia</p> <p>Beobachtungsdauer: 12 bis 52 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Januar 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 (n=11.198)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>Alle oralen Antidiabetika [(Sulfonylharnstoffe: 0.79; CrI:0.62-0.97); Glinide: 0.65; CrI: 0.36-0.97); Thiazilidinedione (0.85; CrI: 0.66-1.08); AGIs (0.64; CrI: 0.26%-1.03); DPP-4 Inhibitoren (0.78; CrI: 0.64-0.93); GLP-1 Agonisten (0.97; CrI: 0.65-1.30)] zeigen ähnliche Reduktionen hinsichtlich des HbA1c-Wertes, wenn verglichen wird gegen Placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Baseline HbA1c Wert &lt; 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und DPP-4 Inhibitoren.</li> <li>○ <u>Baseline HbA1c Wert &gt; 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten.</li> <li>○ <u>Dauer 12-14 Wochen:</u> Größere Reduktion mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und Dpp-4 Inhibitoren.</li> <li>○ <u>Dauer &gt; 24 Wochen:</u> Größere Reduktion verbunden mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten.</li> </ul>

	<p>Thiazolidinedion, Sulfonylharnstoff und Glinide waren mit einer Gewichtszunahme assoziiert (Sulfonylharnstoffe: 2.6 kg; CrI: 1.15-2.96 / Glinide: 1.77 kg; CrI: 0.46-3.28 / Thiazolidinedione: 2.98 Kg; CrI: 0.98-3.17).</p> <p>GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und DPP-4 Inhibitoren waren mit einem Gewichtsverlust oder einem neutralen Effekt assoziiert.</p> <p>Sulfonylharnstoffe und Glinide zeigten ein höheres Risiko auf Hypoglykämien, wenn verglichen wurde mit Placebo (Sulfonylharnstoffe: RR: 4.57; CrI: 2.11-11.45 / Glinide: RR: 7-50; CrI: 2.12-41.52). Thiazolidinedione, GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, und DPP-4 Inhibitoren waren nicht mit einem erhöhten Risiko auf Hypoglykämien assoziiert, wenn verglichen wird mit Placebo.</p>
<p>Van Avendonk, 2009 [64]</p> <p>Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence?</p>	<p>Fragestellung To systematically review the literature regarding insulin use in patients with type 2 diabetes mellitus.</p> <hr/> <p>Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: Insulintherapie mit oder ohne einer Kombinationstherapie</p> <p>Komparator: andere oralen Antidiabetika</p> <p>Endpunkt: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert), Nebenwirkungen</p> <p>Follow-Up: mind. 2 Monaten und nicht weniger als 10 Personen in jedem Arm.</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2000 und 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 78 (n=k.A)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung (Hinweis: keine Metaanalyse zu den identifizierten Studien.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombinationstherapie Insulin plus Metformin und /oder Sulfonylharnstoff zeigt einen Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und gleichzeitig geringerer Gewichtszunahme, Insulin Bedarf und Hypoglykämien wenn gegen Insulin Monotherapie verglichen wird.</li> <li>• Langwirksame Insulin Analoga in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika sind mit gleichwertiger glykämischen Kontrolle und weniger hypoglykämischen Ereignissen verbunden, wenn verglichen wird mit NHP Insulin.</li> <li>• Es wurde eine bessere glykämische Kontrolle mit einer Premix Insulin Therapie erzielt, wenn verglichen wird gegen langwirksame Insuline (einmal täglich), bei jedoch gleichzeitig erhöhtem Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen unter Premix Insulin Therapie.</li> <li>• Premix Analoga verglichen mit Premix Humaninsulin zeigen ei-</li> </ul>

	<p>nen gleichwertigen Effekt auf den HbA1c-Wert, bei gleichzeitig niedrigerem postprandialen Glukoselevel und ohne einen negativen Effekt auf das Körpergewicht oder hypoglykämischen Ereignissen.</p>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine der Studien testete auf Langzeiteffekte wie z.B. mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen.</li> <li>• Lebensqualität wurde in kaum einer Studie als Endpunkt berichtet.</li> </ul>
<p>Boussageon, 2012 [5]</p> <p>Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The aim was to review all available evidence to evaluate the risk-to-benefit balance of metformin in T2DM patients based on cardiovascular morbidity and mortality using a systematic review and meta-analysis of controlled trials.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. DM Typ 2</p> <p>Intervention: Metformin</p> <p>Komparator: Diät allein, Plazebo, Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie</p> <p>Endpunkt: Prim.: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität; Sek.: Myokardinfarkte, Schlaganfälle, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovaskuläre Komplikationen</p> <p>Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche bis Juli 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=13.110)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allgemein: 9.560 Patienten bekamen Metformin; 3.550 Patienten bekamen eine konventionelle Behandlung oder Placebo.</li> <li>• Es zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter einer Metformintherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität</li> <li>• Hinsichtlich der sekundären Endpunkte, zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin.</li> <li>• Hinweis: Für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität lag eine stat. signifikante Heterogenität vor, wenn die UKPDS Studien eingeschlossen wurden (I<sup>2</sup> = 41% und 59%). Nach Ausschluss dieser Studie, zeigte sich weiterhin keine Signifikanz.</li> </ul> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenige Studien in der Metaanalyse</li> <li>• Allgemein wenige Ereignisse</li> </ul>
<p>Deacon, 2012 [9]</p> <p>Glycaemic efficacy of glucagon-</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The aim of this study was to compare improvements in glycaemic control and changes in body weight, as well as adverse events, in comparable studies with incretin-based therapy as add-on to metformin.</p>

<p>like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta-analysis</p>	<p>Methodik Population: Pat mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren als Add-on zu einer Metformintherapie</p> <p>Komparator Metformin</p> <p>Endpunkt: HbA1c; Gewicht, Nebenwirkungen</p> <p>Studiendauer: 16-30 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Dez. 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 21 (n=k.A.)</p>
	<p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allgemein: 7 Studien mit kurzwirksamen GLP-1 Agonisten; 7 Studien mit langwirksamen GLP-1 Agonisten; 14 Studien mit DPP-4 Inhibitoren</li> <li>• In allen Studien zeigte sich eine Reduktion hinsichtlich des HbA1c-Wertes. Diese Reduktion war stat. signifikant größer unter einer Therapie mit langwirksamen GLP-1 Agonisten, im Vergleich zu den anderen beiden Behandlungsgruppen (beide &lt;0.001).</li> <li>• Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Exenatid BID und DPP-4 Inhibitoren.</li> <li>• Der Nüchtern-Glukose-Wert reduzierte sich stat. signifikant mehr in allen Studiengruppen bei denen eine Therapie mit Liraglutid oder Exenatid gegeben wurde, wenn verglichen wurde mit einer Exenatid BID oder DPP-4 Inhibitor-Gabe (beide &lt;0.001).</li> <li>• Hinsichtlich des Körpergewichtes, zeigte sich eine vergleichbare Reduktion unter den beiden GLP-1 Agonisten Behandlungsgruppen; bei gleichzeitig keiner Gewichtszunahme unter einer DPP4-Gabe.</li> <li>• Nebenwirkungen traten, bis auf vermehrte Ereignisse von Übelkeit und Erbrechen unter GLP-1 Agonisten, selten auf.</li> </ul> <p>Schlussfolgerungen und Hinweise durch FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine detaillierte Evaluation der Nebenwirkungen, da diese nicht standardisiert in den Studien erfasst wurden.</li> <li>• Keine einheitliche Erhebung und daher unzureichende Information zu anderen Endpunkten wie: Blutdruck, Lipidwerte etc.</li> </ul>
<p>Goossen, 2012 [31]</p> <p>Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis</p>	<p>Fragestellung: A systematic review of randomized, controlled trials was undertaken to comprehensively profile the safety of chronic treatment of type 2 diabetes mellitus with DPP-4 inhibitors.</p> <p>Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: DPP-4 Inhibitoren</p> <p>Komparator: Placebo, Gliptin, anderes Antidiabetikum</p> <p>Endpunkt: Safety outcomes (Hypoglykämien, Nebenwirkungen)</p> <p>Studiendauer &gt;18 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Okt. 2011</p>

	<p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 67 (davon 4 Studien zu Alogliptin, 8 Studien zu Linagliptin, 8 Studien zu Saxagliptin, 20 Studien zu Sitagliptin und 27 Studien zu Vildagliptin) (<math>n=k.A.</math>)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Infektionen unter einer Gliptintherapie im Vergleich zu Placebo bzw. einem anderen Antidiabetikum.</li> <li>• Asthenie (RR 1.57; 1.09, 2.27) und kardio- (RR 1.37; 1.00, 1.89) - bzw. vaskuläre Erkrankungen (RR 1.74; 1.05, 2.86) traten vermehrt unter DPP-4 Inhibitoren auf, im Vergleich zu Linagliptin.</li> <li>• Kein erhöhtes Risiko unter DPP-4 Inhibitoren hinsichtlich Hypoglykämien, wenn verglichen wird gegen Placebo bzw. stat. signifikant geringeres Risiko unter DPP-4 Inhibitoren gegenüber Sulfonylharnstoffen (RR: 0.20; 0.17-0.24). Das Risiko auf eine Hypoglykämie unter DPP-4 Inhibitoren war insgesamt niedrig, solange diese nicht mit Sulfonylharnstoffen bzw. einer Insulintherapie kombiniert wurden. Bei einer Kombination aus Sitagliptin oder Linagliptin mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin, zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Hypoglykämierisiko, wenn verglichen wird gegenüber Placebo (RR 1.86; 1.46-2.37).</li> </ul> <p>Hinweise durch FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurden publizierte, gepoolte Daten genutzt.</li> <li>• Allgemein wenige Ereignisse in den Studien.</li> <li>• Nebenwirkungen wurden anhand des Organsystems klassifiziert (nicht individuell).</li> </ul>
<p>Hemmingsen, 2012 [32]</p> <p>Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To compare the benefits and harms of metformin and insulin versus insulin alone as reported in randomised clinical trials of patients with type 2 diabetes.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: Metformin und Insulin</p> <p>Komparator: Insulin alleine (mit oder ohne Placebo)</p> <p>Endpunkt: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität</p> <p>Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (<math>n=2.117</math>)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin und Insulin vs. Insulin alleine hinsichtlich der Gesamtmortalität oder kardiovaskulären Mortalität.</li> <li>• Es zeigten sich stat. signifikant mehr schwere Hypoglykämien unter einer Metformin und Insulin Therapie, wenn verglichen wird gegen Insulin alleine (RR 2,83; 95%KI 1,17-6,86).</li> <li>• Eine Kombination aus Metformin und Insulin führte zu einer stat. signifikanten Reduktion des HbA1c Wertes (-0,60%, 95% KI: -0,89; -0,31, <math>p&lt;0,001</math>), Gewichtszunahme (-1.27, 95% KI: -2,07; -0,47, <math>p=0,002</math>) und einer Insulin Dosisreduktion (MD - 18,65 U/Tag, 95% KI: -22,70; -14.60, <math>P&lt;0,001</math>), wenn verglichen</li> </ul>

	<p>wurde gegen Insulin alleine; bei jedoch hoher Heterogenität zwischen den Studien.</p>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungspotential.</li> <li>• Hohe Heterogenität zwischen den Studien.</li> <li>• Wenige Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten.</li> <li>• Studien teilweise von kurzer Dauer.</li> <li>• Metabolische Wirksamkeit meist der primäre Endpunkt in den Studien.</li> </ul>
<p>Karagiannis, 2012 [54]</p> <p>Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis</p>	<p>Fragestellung To assess the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors compared with metformin as monotherapy, or with other commonly used hypoglycaemic drugs combined with metformin, in adults with type 2 diabetes mellitus.</p> <p>Methodik Population: Erwachsene Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: DPP-4 Inhibitoren</p> <p>Komparator: Metformin Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM</p> <p>Endpunkt: Veränderung des HbA1c- Wertes; Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von &lt;7% erreichen; Körpergewicht, Abbruchrate aufgrund jeglichen Nebenwirkungen; Auftreten von ernsten Nebenwirkungen; Gesamtmortalität, Hypoglykämien,</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1980-2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n=7136)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c: Verglichen mit Metformin als Monotherapie, zeigte sich einer stat. signifikant geringere Abnahme des HbA1c-Wertes (WMD:0.20, 95% KI; 0.08- 0.32) und des Körpergewichtes (1.5, 0.9 - 2.11) unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie.</li> <li>• Als Zweitlinientherapie, zeigte sich eine Unterlegenheit der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den GLP-1 Agonisten (0.49, 0.31-0.67) und eine Vergleichbarkeit gegenüber Pioglitazon (0.09, -0.07 - 0.24) Es zeigten sich keine Vorteile der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den Sulfonylharnstoffen hinsichtlich dem Erreichen eines HbA1c-Wertes von &lt;7%; jedoch in Bezug auf das Körpergewicht sowohl gegenüber Sulfonylharnstoffen (WMD: -1.92, -2.34; -1.49) als auch Pioglitazon (-2.96, -4.13; -1.78), nicht aber gegenüber GLP-1 Agonisten (1.56, 0.94 - 2.18).</li> <li>• Allgemein traten nur wenige Hypoglykämien in den Behandlungsgruppen auf. In den meisten Studien zeigte sich eine höhere Hypoglykämierate, wenn kombiniert wurde mit Sulfonylharnstoffen.</li> <li>• Das Auftreten von ernsten Nebenwirkungen war niedriger unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie, wenn verglichen wurde mit Pioglitazon.</li> <li>• Das Auftreten von Übelkeit, Durchfällen und Erbrechen war höher unter einer Metformin oder GLP-1 Agonist Therapie, wenn verglichen wurde gegen DPP-4 Inhibitoren.</li> <li>• Keine Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Risikos auf Nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, oder</li> </ul>

	<p>Harnwegsinfektionen</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine separaten Analysen zu den jeweiligen DPP-4 Inhibitoren.</li> <li>Variabilität des Verzerrungspotentials der Studien.</li> <li>Keine Sensitivitätsanalysen bzw. Metaregression um den Einfluss der Ausgangscharakteristiken zu untersuchen.</li> </ul>
<p>Aroda, 2012 [2]</p> <p>Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review</p>	<p>Fragestellung</p> <p>This meta-analysis was performed to support the understanding of the overall evidence by summarizing the findings from studies of the incretin-based therapies.</p>
	<p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention/Komparator: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren</p> <p>Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht</p> <p>Studiendauer ≥12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1990-2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 80 (n=k.A.)</p>
	<p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Allgemein: Durchschnittliche Ausgangs-HbA1c-Werte variierten zwischen 7.4% - 10.3% (GLP-1 Agonisten Studien) und 7.2% - 9.3% (DPP-4 Inhibitor Studien). In den meisten Studien (76%; 61/80 Studien) wurden orale glukosesenkende AM-Therapien in Kombination mit GLP-1 Agonisten oder DPP-4 Inhibitoren gegeben.</li> <li>Unter der höchsten Erhaltungstherapie-Dosierung von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren zeigten sich in beiden Behandlungsgruppen vorteilhafte Veränderungen hinsichtlich des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zwischen -1.1% bis -1.6% (GLP-1 Agonisten) und -0.6% bis -1.1% (DPP-4 Inhibitoren).</li> <li>Es zeigten sich durchschnittlich größere Reduktion des FPG unter Exenatid (einmal wöchentlich) oder Liraglutid (einmal täglich), als unter Exenatid (zweimal täglich) und DPP-4 Inhibitoren; mit der Ausnahme von Vildagliptin.</li> <li>Die durchschnittliche Gewichtsabnahme mit GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren lagen bei &gt;-2.0 (GLP-1 Agonisten) und -0.2 bis -0.6 kg (DPP-4 Inhibitoren).</li> </ul>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Adjustierung für Placebo/ andere nicht AM-bezogene Verbesserungen in HbA1c, FPG oder Gewicht</li> <li>Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien</li> </ul>
<p>Zhang, 2014 [67]</p> <p>Head-to-head comparison of</p>	<p>Fragestellung</p> <p>In the present study, a meta-analysis of randomized clinical trials was conducted to evaluate the efficacy and safety of DPP-4 inhibitors compared with sulfonylureas as monotherapy or as add-on therapy espe-</p>

<p>dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials.</p>	<p>cially to metformin, in adult patients with T2DM.</p>
	<p><b>Methodik</b></p> <p>Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention/Komparator: DPP-4 inhibitors, sulfonylureas</p> <p>Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht</p> <p>Studiendauer ≥18 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Juni 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (n=10.982)</p>
	<p><b>HbA1c change, 12 trials (n=6772)</b></p> <p>the mean changes from baseline in HbA1c were significantly smaller with DPP-4 inhibitors compared with sulfonylureas with a difference of mean changes in HbA1c (sulfonylureas–DPP-4 inhibitors) of 0.105 and 95% CI 0.103 to 0.107, p&lt;0.0001.</p> <p>When comparing the percentage of patients who achieved HbA1c&lt;7% (Figure 2B), sulfonylureas showed better chances of achieving HbA1c&lt;7% compared with DPP-4 inhibitors, MH-OR was 0.91 with 95% CI (0.84 to 0.99), p=0.03.</p> <p><b>Body weight, 12 trials (n=9502)</b></p> <p>Compared with sulfonylureas, the mean decreases from baseline in body weight were significantly greater with DPP-4 inhibitors: (95% CI) changes (kg): -1.652; 95% CI -1.658 to -1.646, p&lt;0.0001.</p> <p><b>Hypoglycaemia, 12 trials (n=9975)</b></p> <p>MH-ORs (95% CI): 0.13 (0.11 to 0.16), p&lt;0.0001 favouring DPP-4-Inhibitors</p> <p><b>total adverse events, 12 trials (n=9840)</b></p> <p>MH-ORs (95% CI): 0.79 (0.72 to 0.87), p&lt;0.0001 favouring DPP-4-Inhibitors</p>
	<p><b>Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Because most of the studies used in our meta-analysis are short in duration and the longest duration is 2 years, therefore, we could not achieve a conclusion on long-term durability and safety (≥4 years) to see which one is more desirable.</li> <li>• Because the dosage of DPP-4 inhibitors is stable and does not need titration while the dosage of sulfonylureas is changeable and usually needs up-titration, it is difficult to say which dosage of sulfonylureas is comparative to the DPP-4 inhibitors and has less episode of hypoglycaemia than DPP-4 inhibitors.</li> </ul>

Zhang, 2014 [66]  Combinational therapy with metformin and sodium-glucose co-transporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis	Fragestellung																								
	The present study systematically reviews this important aspect of T2DM management and performs a meta-analysis of RCTs in order to assess various parameters of SGLT-2 inhibitor efficacy and safety when added to ongoing metformin therapy.																								
	Methodik																								
	<p>Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: SGLT-2 inhibitors in combination with metformin (hereinafter SGLT-2 inhibitor-MET)</p> <p>Komparator: placebo-controlled or metformin-only (hereinafter placebo-MET)</p> <p>Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht</p> <p>Studiendauer ≥12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche: 2000 bis Jan 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=2847)</p>																								
Ergebnisse: SGLT-2 inhibition combined with metformin vs Placebo																									
HbA1c																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>duration</th> <th>#studies (n= )</th> <th>Mean difference (95% CI)</th> <th>Significance level (p)</th> <th>Heterogeneity (I<sup>2</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>After 12-24 weeks</td> <td>7 (n=1542)</td> <td>-0.47 [-0.66, -0.27]</td> <td>&lt;0.00001</td> <td>85%</td> </tr> <tr> <td>After 1 year</td> <td>3 (n=527)</td> <td>-0.37 [-0.77, 0.03]</td> <td>0.07</td> <td>89%</td> </tr> <tr> <td>After 2 years</td> <td>2 (n=280)</td> <td>-0.41 [-1.09, 0.28]</td> <td>0.28</td> <td>80%</td> </tr> </tbody> </table>						duration	#studies (n= )	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Heterogeneity (I <sup>2</sup> )	After 12-24 weeks	7 (n=1542)	-0.47 [-0.66, -0.27]	<0.00001	85%	After 1 year	3 (n=527)	-0.37 [-0.77, 0.03]	0.07	89%	After 2 years	2 (n=280)	-0.41 [-1.09, 0.28]	0.28	80%
duration	#studies (n= )	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Heterogeneity (I <sup>2</sup> )																					
After 12-24 weeks	7 (n=1542)	-0.47 [-0.66, -0.27]	<0.00001	85%																					
After 1 year	3 (n=527)	-0.37 [-0.77, 0.03]	0.07	89%																					
After 2 years	2 (n=280)	-0.41 [-1.09, 0.28]	0.28	80%																					
Body weight																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>duration</th> <th>#studies (n= )</th> <th>Mean difference (95% CI)</th> <th>Significance level (p)</th> <th>Heterogeneity (I<sup>2</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>After 12-24 weeks</td> <td>7 (n=1572)</td> <td>-2.28 [-2.67, -1.88]</td> <td>&lt;0.00001</td> <td>35%</td> </tr> </tbody> </table>						duration	#studies (n= )	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Heterogeneity (I <sup>2</sup> )	After 12-24 weeks	7 (n=1572)	-2.28 [-2.67, -1.88]	<0.00001	35%										
duration	#studies (n= )	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Heterogeneity (I <sup>2</sup> )																					
After 12-24 weeks	7 (n=1572)	-2.28 [-2.67, -1.88]	<0.00001	35%																					

	After 1 year	3 (n=659)	-2.60 [-3.17, -2.03]	<0.00001	0%
	After 2 years	2 (n=465)	-3.03 [-3.90, -2.16]	<0.00001	0%
	Adverse event: The prevalence of 'at least one study-related AE' was 13% in the control group and 18% in the treated group				
	Anmerkungen/Fazit der Autoren				
	A few long- term trials can help in arriving conclusive evidence required to judge the potentials of this therapeutic intervention.				
CADTH, 2013 [7]  Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes — Update  Siehe auch CADTH, 2014 [6] Erratum Id 1464	<p><b>Fragestellung</b> The objective of this study was to perform an update of CADTH's original systematic review, network meta-analysis, and cost-effectiveness analysis of third-line diabetes pharmacotherapy. The research questions that were addressed in the updated review were the same as in the original:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. What is the comparative efficacy and safety of third-line antidiabetes drugs in adults with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic control on metformin and a sulfonylurea?</li> <li>2. What is the cost-effectiveness of third-line antidiabetes drugs in adults with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic control on metformin and a sulfonylurea?</li> </ol> <p>Update zu: "Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea"</p> <p><b>Methodik</b> Population: patients inadequately controlled with metformin and sulfonylurea combination therapy</p> <p>Intervention/ Komparator: Metformin and a sulfonylurea plus any one of the following: placebo/no treatment, GLP-1 analogue, DPP-4 inhibitor, meglitinide, TZD, alpha-glucosidase inhibitor, insulin (basal, bolus, biphasic). Agents within each drug class were included in the review only if they were approved for marketing in one or more of the following countries: Canada, the United States (US), or the European Union (EU).</p> <p>Endpunkt: mortality, diabetes-related complications, A1C, bodyweight, hypoglycemia, and serious adverse events</p> <p>Beobachtungszeitraum: mind. 4 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: 2009- May 2012 (als Update zur Recherche 1980-2009)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 46 articles describing 40 RCT (n=k.A.)</p> <p>Evidence was available for the following 8 drug classes: alpha-glucosidase inhibitors (5 RCTs), meglitinides (1 RCT), TZDs (10</p>				

RCTs), DPP-4 inhibitors (3 RCTs), GLP-1 analogues (7 RCTs), basal insulin (20 RCTs), bolus insulin (1 RCT), and biphasic insulin (12 RCTs).

**Network meta-analyses were conducted for change from baseline in A1C and change from baseline in body weight.**

**Hb A1C;** 24 RCTs (n = 8,517).

With the exception of alpha-glucosidase inhibitors and meglitinides, all classes achieved statistically significant reductions in A1C (range –0.72% to –1.15%) relative to metformin and a sulfonylurea alone.

The addition of a basal or biphasic insulin resulted in mean differences of –15% (95% credible interval [CrI], –1.49% to –0.83%) and –1.12% (95% CrI: –1.52% to –0.75%) respectively, and resulted in the most favourable rankings for reducing A1C.

*(Anmerkung FBMed: An dieser Stelle werden die korrigierten Ergebnisse dargestellt, siehe Erratum [6])*

Estimates for basal insulin, TZDs, DPP-4 inhibitors, alpha-glucosidase inhibitors, GLP-1 analogues, and meglitinides were largely unchanged in the revised analysis of A1C, with the effect sizes shifting by no more than –0.07% from the original estimates. The result for biphasic insulin changed from –1.12% to –1.29% and the result for bolus insulin changed from –1.02% to –1.51%. The relatively large change in the bolus insulin estimate is not surprising as the 4T study was the only randomized controlled trial (RCT) that investigated this drug class.

**body weight;** 18 RCTs (n = 7,907).

When added to metformin and a sulfonylurea, basal insulin, biphasic insulin, a rapid-acting insulin analogue, or a thiazolidinedione was associated with a significantly greater increase in body weight than occurred with metformin and a sulfonylurea alone (range 1.9 kg to 5.0 kg). DPP-4 inhibitors and alpha-glucosidase inhibitors were weight neutral; whereas, GLP-1 analogues were associated with statistically significant weight loss (–1.6 kg, 95% CrI, –2.8 to –0.4). Meglitinides appeared to be trending toward an increase in body weight; however, the wide confidence intervals (CIs) indicate considerable uncertainty in the estimate of effect (2.6 kg [95% CrI, –0.7 to 6.0]).

-----  
**Overall Hypoglycemia,** 28 RCT (n= 8,553); An NMA was not performed for this outcome due to the large variation in the control group event rates of overall hypoglycemia

There was a degree of variability in the clinical definitions of this outcome across RCTs. The most common differences were the specific blood glucose threshold for hypoglycemia (range  $\leq 3.0$  mmol/L to  $\leq 4.0$  mmol/L), and whether or not patients were required to validate symptoms of hypoglycemia with self-monitoring of blood glucose.

The studies demonstrated that basal insulin, TZDs, DPP-4 inhibitors, and GLP-1 analogues were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than placebo when given in combination with

	<p>metformin and a sulfonylurea.</p> <p><b>Severe Hypoglycemia; 25 RCTs (n=15,111)</b>  Severe hypoglycemia was typically defined as an event requiring third-party assistance.  Events of severe hypoglycemia were relatively rare for all drug classes including the insulins, limiting the ability to conduct comparisons across drug classes. Six RCTs compared treatment strategies involving the use of biphasic or basal insulin. The largest was a three-arm trial that randomized patients to treatment with biphasic insulin (BiAsp30), basal insulin (determir), or bolus insulin (aspart), each in addition to continued metformin and sulfonylurea. This RCT reported a statistically significant increase in risk of severe hypoglycemia with bolus insulin versus basal insulin (OR [95% CI], 4.14 (1.36 to 12.59)) and a trend toward more events with biphasic versus basal insulin (OR [95% CI], 2.82 [0.89 to 9.00]).</p> <p><b>Long-term complications of diabetes:</b></p> <p>There were no RCTs designed to assess differences in long-term diabetes-related complications.</p> <hr/> <p>Anmerkung FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der vorliegende Bericht beinhaltet auch eine Untersuchung der cost-effectiveness. Diese wird hier nicht dargestellt.</li> <li>• An error was identified in the CADTH report <i>Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes —Update</i> published in July 2013. A data entry error occurred in the conduct of CADTH's network meta-analyses for glycated hemoglobin (A1C) for third-line pharmacotherapy. Specifically, the effect size for basal insulin against biphasic insulin from the 4T trial (Holman et al, 2007)<sup>2</sup> was incorrectly entered as -0.5%, when it should have been entered as 0.5%. This document provides a summary of the corrected results for the network meta-analyses. The correction of this error did not alter the overall conclusions regarding the comparative efficacy of the third-line drugs studied with respect to A1C.</li> </ul>
<p>Clar, 2012 [8]</p> <p>Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To assess the clinical effectiveness and safety of the SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Erwachsene mit DM2 (bisher unzureichend eingestellt)</p> <p>Intervention: Any use of SGLT2 inhibitors (dapagliflozin and canagliflozin) in dual or triple therapy, in addition to other interventions including, but not restricted to: metformin, sulphonylureas, insulin and gliptins,</p>

	<p>Komparator: placebo or another active antidiabetic medication in combination with the same antidiabetic co-medication as in the SGLT2 inhibitor group</p> <p>Endpunkt: HbA1C, Change in weight, BMI, change in QoL</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Juli 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=3849)  7 trials (n= 3398) Dapagliflozin, 6 vs Placebo and 1 vs Glipizide  1 trial Canagliflozin (n= 451)</p>
	<p>Ergebnisdarstellung</p> <p>HbA1C</p> <p>Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398)</p> <p>Dapagliflozin at a dose of 10 mg/day significantly reduced HbA1c by (WMD) -0.54% (95% CI -0.67% to -0.40%, p&lt;0.00001) after 12–26 weeks of treatment compared to placebo. There was significant heterogeneity.</p> <p>Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451)</p> <p>There was no difference in HbA1c reduction between dapagliflozin and glipizide, both reducing HbA1c by -0.52% (95% CI -0.60% to -0.44%). Background antidiabetic therapy: metformin (≥1500 mg/day)</p> <p>Weight</p> <p>Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398)</p> <p>Dapagliflozin was associated with a significant reduction in weight. Compared to placebo, weight was reduced by -1.81 kg (WMD, 95% CI -2.04 to -1.57, p&lt;0.00001, no significant heterogeneity) after up to 26 weeks of treatment.</p> <p>Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451)</p> <p>Weight decreased by -3.22 kg (95% CI -3.56 to -2.87) in the dapagliflozin arm after 52 weeks of treatment and increased by +1.44 kg (95% CI +1.09 to +1.78) in the glipizide arm (p&lt;0.0001 between groups).</p>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>There are no long-term data on SGLT2 side effects, both in terms of rare complications yet to be identified, but also on the long-term effects of significant glycosuria on the urinary tract.</p> <p>The SGLT2 inhibitors are effective in lowering raised blood glucose, and as far as can be assessed from short term results, appear safe.</p>

	<p>Hinweise durch FB Med</p> <p>In D zugelassen: Dapagliflozin</p>
<p>Du, 2013 [10]</p> <p>Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The present meta-analysis aimed to compare the therapeutic efficacy of sitagliptin and metformin in the treatment of T2DM.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat mit DM typ 2 (regardless of gender, age, course of disease, body shape, and race)</p> <p>Intervention/Komparator: Sitagliptin vs Metformin</p> <p>Endpunkt: HbA1c, Fasting blood glucose, BMI, homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR); and homeostasis model assessment-b (HOMA-b)</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis April 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=1881)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>HbA1c (7 trials n=1881)</p> <p>no significant difference in the influence of the two drugs on the HbA1c of the T2DM patients (P=0.148, SMD=0.13, 95% CI¼-0.05, 0.30). Heterogeneity was noted among studies.</p> <p>Fasting plasma glucose (7 trials n=1881)</p> <p>There was a significant difference in the influence on fasting plasma glucose level between metformin and sitagliptin (P=0.000, SMD=0.23, 95% CI=0.14, 0.32).</p> <p>Postprandial plasma glucose level (4 trials n=575)</p> <p>Significant difference in the influence on the postprandial blood glucose level between metformin and sitagliptin (P=0.011, SMD=0.21, 95% CI=0.05, 0.38).</p> <p>BMI (3 trials n= 243)</p> <p>No significant difference existed in the influence on BMI between metformin and sitagliptin (P=0.063, SMD=0.26, 95% CI=- 0.01, 0.54).</p> <p>HOMA-IR (3 trials n=1403)</p> <p>HOMA-IR (HOMA-IR = fasting blood glucose [mmol/L] x fasting blood insulin [mIU/L]/22.5) is used to evaluate insulin sensitivity. A significant difference was observed between sitagliptin and metformin in the influ-</p>

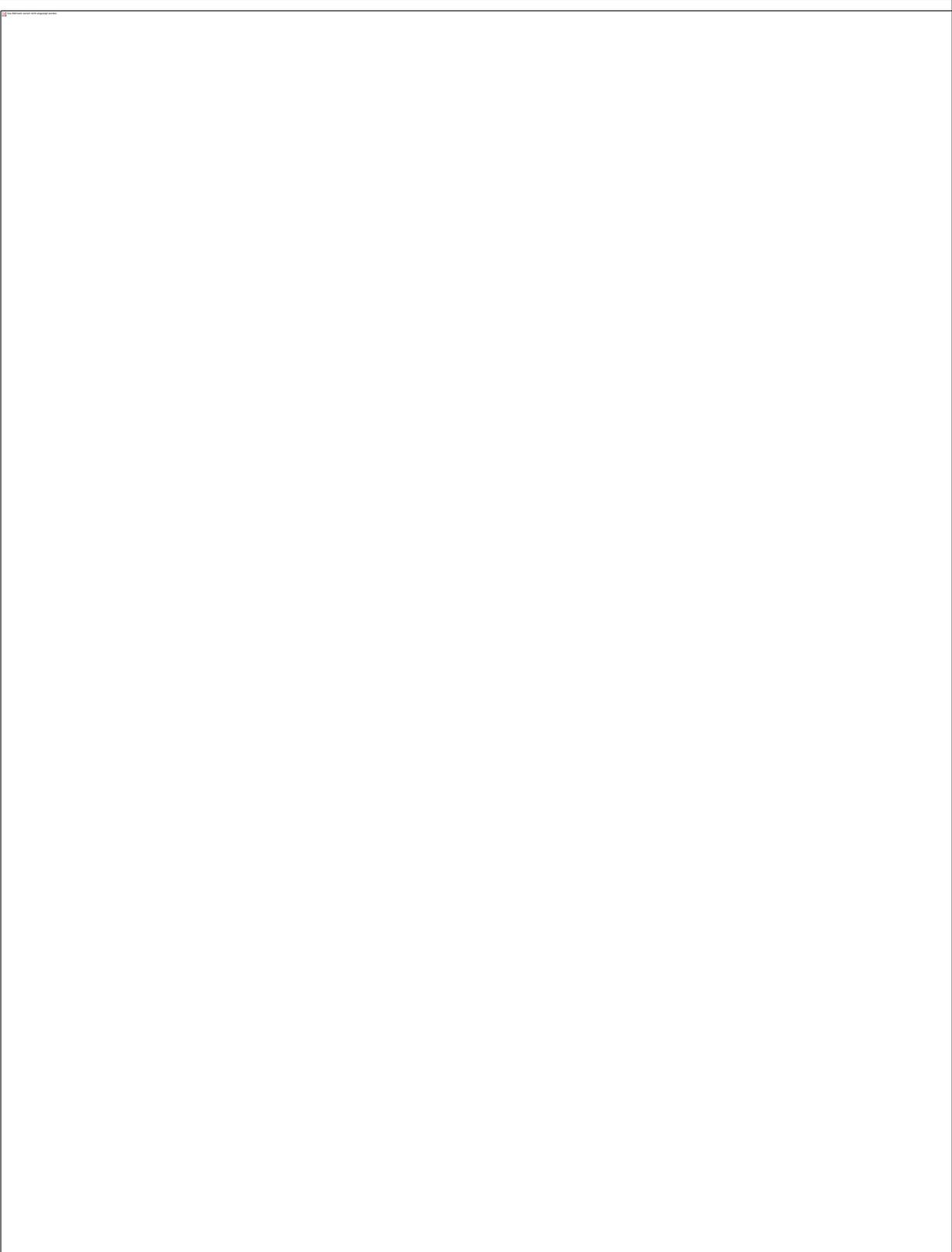
	<p>ence on HOMA-IR (P=0.003, SMD=0.16, 95% CI=0.06, 0.27). Thus, sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity.</p> <p>HOMA-β (4 trials n=1442)</p> <p>HOMA- β (HOMA- β =20 x fasting blood insulin [mIU/L]/[fasting blood glucose (mmol/L)-3.5] %) was used to evaluate the function of islet β cells. No significant difference was observed between sitagliptin and metformin in the influence on HOMA- β (P=0.285, SMD=-0.05, 95% CI=-0.15, 0.04)</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our findings reveal that both drugs have comparable abilities in reducing HbA1c, decreasing body weight, and improving the function of β cells, but sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity.</p>
<p>Wu, 2013 [65]</p> <p>Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis</p>	<p>Fragestellung</p> <p>This meta-analysis was performed to provide an update on the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat mit DM Typ 2</p> <p>Intervention/ Komparator: a) DPP-4 inhibitors plus metformin as initial combination therapy b) DPP-4 inhibitor monotherapy vs metformin monotherapy</p> <p>Endpunkt: HbA1C, FPG Weight, adverse cardiovascular events</p> <p>Studiendauer: &gt;12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Dez. 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=7778)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p><u>DPP-4 inhibitor as monotherapy vs metformin</u></p> <p>HbA1C: lower reduction in HbA1c level [MD=0.28, 95% CI (0.17, 0.40), p&lt;0.00001] ]</p> <p>FPG: lower reduction in FPG level [MD=0.81, 95% CI (0.60, 1.02), p&lt;0.00001]</p>

	<p>Weight: lower weight loss [MD=1.51, 95% CI (0.89, 2.13), &lt;0.00001]</p> <p>adverse CV events: lower risk of adverse CV events (include death from CV causes, non-fatal myocardial infarction or acute coronary syndrome, stroke, heart failure and arrhythmias) [RR=0.36, 95% CI (0.15, 0.85) ]</p> <p>Hypoglycaemia: lower risk of hypoglycaemia [RR=0.44, 95% CI (0.27, 0.72), p=0.001] and lower risk of gastrointestinal AEs [RR=0.63, 95% CI (0.55,0.70), p&lt;0.00001]</p> <p><u>DPP-4 inhibitors plus metformin vs. metformin monotherapy</u></p> <p>HbA1c: higher reduction in HbA1c level [MD=-0.49, 95% CI (-0.57, -0.40), p&lt;0.00001]</p> <p>FPG: higher reduction in FPG level [MD=-0.80, 95% CI (-0.87, -0.74), p&lt;0.00001]</p> <p>Weight: lower weight loss [MD=0.44, 95% CI (0.22, 0.67), p=0.0001]</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• This meta-analysis compared DPP-4 inhibitors monotherapy with metformin monotherapy in T2DM, and the results showed that metformin monotherapy produced slightly, but significantly greater reduction in HbA1c, FPG and body weight than DPP-4 inhibitors monotherapy. However, DPP- 4 inhibitors monotherapy showed lower risk of adverse CV events, hypoglycaemia and gastrointestinal AEs compared with metformin monotherapy.</li> </ul>
<p>Zhuang, 2013 [68]</p> <p>A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus</p>	<p>Fragestellung</p> <p>This study estimated the effect and security of the two basal long-acting insulin analogs for T2DM by using meta-analysis.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat mit DM Typ 2</p> <p>Intervention/ Komparator: insulin glargine and insulin detemir</p> <p>Endpunkt: HbA1C, FBG</p> <p>Studiendauer: &gt;24 Wochen</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1.668)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p>

	<p>Variety of HbA1c (3 trials)</p> <p>OR and 95%CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowering diabetic glycated hemoglobin were 0.03 and [-0.08, 0.15], separately. Difference was not statistically significant (<math>p = 0.57</math>).</p> <p>Variety of Fasting Plasma Glucose (FPG) (3 trials)</p> <p>The results combined for meta-analysis demonstrated OR and 95% CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowering diabetic fasting plasma glucose were 0.18 and [—0.10,0.47], separately. There was no significantly statistical difference (<math>p = 0.21</math>).</p>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Both insulin glargine and insulin detemir can effectively control T2DM patient's blood glucose. Their effectiveness and security are similar.</p>

## Leitlinien

<p>Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes [58]</p> <p>Langfassung Version 3 (Stand April. 2014)</p>	<p>Herausgeber der NVL „THERAPIE DES TYP-2-DIABETES“: Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) (vertreten durch die DDG), Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD)</p> <p>Diese Leitlinie ... ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 01. August 2018 gültig.</p>																				
	<p><b>Methodik</b></p> <p>(Details zur Methodik im Leitlinien-Report, Version 1, Jan 2014)</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematische Recherche nach Leitlinien, Konsensusverfahren, Bewertung von ausgewählten, aktuellen RCT</p> <p>Suchzeitraum: inkl. 2012</p> <p>Die in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben (<a href="http://www.versorgungsleitlinien.de">www.versorgungsleitlinien.de</a>), soweit möglich an der Einteilung nach GRADE (<a href="http://www.gradeworkinggroup.org/">http://www.gradeworkinggroup.org/</a>).“</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Empfehlungsgrad</th> <th style="width: 25%;">Beschreibung</th> <th style="width: 35%;">Formulierung</th> <th style="width: 25%;">Symbol</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">A</td> <td rowspan="2">Starke Empfehlung</td> <td>„soll“</td> <td>↑↑</td> </tr> <tr> <td>„soll nicht“</td> <td>↓↓</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">B</td> <td rowspan="2">Empfehlung</td> <td>„sollte“</td> <td>↑</td> </tr> <tr> <td>„sollte nicht“</td> <td>↓</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Offen</td> <td>„kann“</td> <td>↔</td> </tr> </tbody> </table>	Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol	A	Starke Empfehlung	„soll“	↑↑	„soll nicht“	↓↓	B	Empfehlung	„sollte“	↑	„sollte nicht“	↓	0	Offen	„kann“	↔
Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol																		
A	Starke Empfehlung	„soll“	↑↑																		
		„soll nicht“	↓↓																		
B	Empfehlung	„sollte“	↑																		
		„sollte nicht“	↓																		
0	Offen	„kann“	↔																		
	<p><b>Empfehlungen - Pharmakotherapie</b></p> <p>Bei der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes sollte einem der beiden Algorithmen – von AkdÄ und DEGAM (gelb unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) bzw. von DDG und DGIM (türkis unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) gefolgt werden.</p> <p>↑ (starker Konsens)</p>																				



(Hinweis: Weitere Details bzw. Ausführungen zum Algorithmus finden sich in der LL)

Fortsetzung NVL

Aufgrund unterschiedlicher Konzepte der Experten der die Inhalte der NVL verantwortenden Organisationen – inklusive unterschiedlicher Interpretation und unterschiedlicher klinischer Gewichtung der berücksichtigten Evidenz – konnte bei einzelnen Schritten der Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes keine Einigung erreicht werden. DDG und DGIM empfehlen ab Stufe 2 des Therapiealgorithmus ein in einigen Punkten vom gemeinsamen Vorschlag der AkdÄ und der DEGAM abweichendes therapeutisches Vorgehen. Die diesbezüglichen Divergenzen der DDG/DGIM und DEGAM/AkdÄ sind transparent in einem Algorithmus getrennt (farblich sichtbar) dargestellt und kommentiert.

---

Orale Antidiabetika

**Orale Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte**

- Metformin

Aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, makrovaskulärer Risikoreduktion sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate, wird heute Metformin als Antidiabetikum der ersten Wahl angesehen. Bei nicht ausreichender Senkung der Plasmaglukose sollte die Medikation mit Metformin fortgesetzt und mit Insulin kombiniert werden (Algorithmus von AkdÄ und DEGAM) oder es kann mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden (Algorithmus von DDG und DGIM).

Als sehr häufige Nebenwirkungen treten gastrointestinale Beschwerden auf, Geschmacksveränderungen werden als häufige Nebenwirkungen genannt. Kontraindikationen sind wegen des Risikos von letalen Laktatazidosen besonders sorgfältig zu beachten.

- Sulfonylharnstoffe (SH)

Die dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. Die Wirksamkeit einer Sulfonylharnstofftherapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte für bestimmte Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) nachgewiesen werden.... Sulfonylharnstoffe sind für Patienten zu empfehlen, die Metformin nicht vertragen oder Kontraindikationen für diesen Wirkstoff aufweisen. Als häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu nennen, gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Hautreaktionen.

**Orale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte**

- Alpha-Glukosidasehemmer

Diese Substanzen haben eine relativ schwache plasmaglukose-senkende Wirkung.

- DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine)

Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen besitzen DPP-4-Inhibitoren aufgrund ihres Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko.

- SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)

Dapagliflozin, als erster Vertreter der SGLT2-Inhibitoren, wirkt antihyperglykämisch durch Hemmung der renalen Glukosereabsorption. Auf Grund dieses Wirkmechanismus kommt es neben der Blutglukosesenkung (Senkung des HbA1c im Vergleich mit Placebo um 0,54 bis 0,68 %) zu einem Gewichtsverlust (im Mittel um 2 bis 3 kg) sowie zur Reduktion des Blutdrucks (im Mittel 4 mmHg systolisch, 2 mmHg diastolisch).

Die antihyperglykämische Effektivität ist abhängig von der Nierenfunktion (eGFR). Bei Nierenfunktionseinschränkung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wird der Einsatz von Dapagliflozin wegen

nachlassender Effektivität nicht mehr empfohlen. Die Gabe von Dapagliflozin wird bei mit Schleifendiuretika therapierten Patienten nicht empfohlen, um eine Volumendepletion zu vermeiden.

Insbesondere danach sowie bei gleichzeitiger Einnahme von Schleifendiuretika können die Patienten durch Flüssigkeitsverlust und Kreatininanstieg (bei über 65-Jährigen in 2,5 % vs. 1,1 % unter Placebo) bedroht werden.

#### Glinide

Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer. Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffe (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmedikamenten. Sie sind deshalb als Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes nicht vorteilhaft gegenüber Sulfonylharnstoffen und ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) empfohlen werden.

- Glitazone (Thiazolidendione)

Der Vertrieb von Rosiglitazon wurde aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profiles am 01.11.2010 eingestellt. Pioglitazon kann nach einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses seit April 2011 nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnet werden.

Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer Senkung der prä- und postprandialen Plasmaglukosespiegel sowie zu einer signifikanten Senkung des HbA1c. In Anbetracht des Nebenwirkungsspektrums und des unzureichenden Wirksamkeitsnachweises im Hinblick auf klinische Endpunkte ist Pioglitazon nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) zu empfehlen.

### **Insulintherapie: Indikation und Schemata**

Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Bei initialer Stoffwechselldekomensation kann eine primäre Insulintherapie, gegebenenfalls temporär, erforderlich sein.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Da bei der Insulintherapie keine Daten vorliegen, die die konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart belegen, kann diese deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden.	↔
Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern.	↑

#### Insulintherapieschemata

Es stehen fünf Formen der Insulintherapie zur Wahl:

- BOT: Basalunterstützte orale Therapie = Basalinsulin z. B. vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika;
- CT: Konventionelle Insulintherapie mit 1 bis 2 Injektionen eines Mischinsulins (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- SIT: Supplementäre Insulintherapie mit präprandialen Injektionen ohne Basalinsulin (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie mit präprandialen Injektionen mit Basalinsulin, (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- BOT mit GLP-1-Rezeptoragonisten.

Die bei Typ-1-Diabetes eingesetzte kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) kann im Rahmen einer Einzelfallentscheidung eine Rolle spielen.

Vor Einleitung einer Insulintherapie muss der Patient in jedem Fall besonders geschult und die zuverlässige Selbstkontrolle der Plasmaglukose praktiziert und dokumentiert werden.

### **Kombinationstherapie von Insulin und oralen (bzw. parenteralen) Antidiabetika**

	<p>Wenn die Möglichkeiten der Basistherapie (körperliche Bewegung, ausgewogene Ernährung, Gewichtsabnahme, Stressbewältigung) für das Individuum ausgeschöpft sind, ist bei entsprechender Verträglichkeit und unter Berücksichtigung der Kontraindikation die Behandlung mit Metformin effektiv und effizient. Wegen der chronischen Progression der Erkrankung ist häufig zur Erreichung des individuellen Therapieziels und zur Minimierung schwerer Nebenwirkungen eine Kombination mit oralen Antidiabetika oder der Injektion plasmaglukosesenkender Pharmaka notwendig. Im Verlauf der Erkrankung benötigen viele Menschen mit Typ-2-Diabetes zur Erreichung ihres Therapieziels Insulin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen plasmaglukosesenkenden Prinzipien. Die Wahl der Therapiekombinationen oder der verschiedenen Insulintherapiemöglichkeiten ist nicht mit klinischen Endpunkten belegt. Daher richtet sich die Auswahl von Kombinationstherapie oder Insulinmonotherapie nach Patientenpräferenzen, individueller Verträglichkeit und Kontraindikationen, Hypoglykämierisiko, Körpergewicht, und der Heterogenität der Erkrankung. Jede Therapieform ist häufig zeitlich begrenzt und bedarf einer Therapieeskalation oder Modifikation im Laufe der Erkrankung und sollte stets die Reduktion des gesamten kardiovaskulären Risikos des Einzelnen berücksichtigen.</p> <p><b><u>Parenterale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte</u></b></p> <p><b>GLP-1-Rezeptoragonisten (Inkretinmimetika, GLP-1-Analoga)</b></p> <p>Die plasmaglukosesenkende Wirkung und die Verminderung des HbA1c ist für die GLP-1- Rezeptoragonisten (Exenatide, Exenatide LAR, Liraglutid und Lixisenatide) in klinischen Studien gezeigt worden. GLP-1-Rezeptoragonisten besitzen aufgrund ihres Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.</p>						
<p>AkdÄ, 2009 [3]</p> <p>Arzneiverordnung in der Praxis – Diabetes Mellitus</p>	<p>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft</p> <p>Methodik: Angaben finden sich im kurzgefassten „Leitlinien-Report zur Methodik“</p> <p>Grundlage der Leitlinie: k.A.</p> <p>Suchzeitraum: k.A.</p> <p>LoE: k.A.</p> <p>GoR</p> <table border="1" data-bbox="619 1778 1437 2078"> <thead> <tr> <th colspan="2">Kategorien zur Evidenz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>↑↑</td> <td>Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.</td> </tr> <tr> <td>↑</td> <td>Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomi-</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorien zur Evidenz		↑↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.	↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomi-
Kategorien zur Evidenz							
↑↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.						
↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomi-						

		sierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.	
	↓↓	Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch valide Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien.  Negative Aussage gut belegt.	
	↔	Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.	
<p>Zusammenfassend lassen sich aus den klinischen Studien folgende Empfehlungen ableiten:</p> <p>Bei ausreichender HbA1c-senkender Wirksamkeit von oralen Antidiabetika können aus Gründen der Akzeptanz und Compliance orale Antidiabetika als primäre Pharmakotherapie bevorzugt werden. Bei der Insulintherapie gibt es keine Daten, die die Überlegenheit einer bestimmten Insulintherapieform belegen. Sie kann deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden.</p> <p><u>Metformin</u> ist insbesondere bei übergewichtigen und adipösen Patienten mit Typ-2-Diabetes derzeit die Pharmakotherapie der ersten Wahl.</p> <p>Die günstige Wirkung von Metformin auf die Stoffwechselparameter Nüchternblutzucker und HbAC bei Diabetes mellitus Typ 2 ist durch zahlreiche Studien belegt. (↑↑)</p> <p>Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Metformin werden Sulfonylharnstoffe empfohlen.</p> <p><u>Sulfonylharnstoffe (SH)</u>: Die dosisabhängige Senkung der Blutglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. (↑↑) Die Wirksamkeit einer SH-Therapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte nachgewiesen werden. (↑)</p> <p>Für neuere Antidiabetika konnte bislang im Vergleich zu älteren Wirkstoffen (Metformin, Sulfonylharnstoffe) keine therapeutische Überlegenheit hinsichtlich mikro- oder makrovaskulärer Endpunkte gesichert werden.</p> <p><u>Glinide</u> senken die Blutglukose postprandial und nüchtern sowie den HbA1c-Wert. Die HbA1c- Senkung von Repaglinid entspricht</p>			

	<p>derjenigen durch Glibenclamid, Gliclazid und Glibornurid. (↑↑)  Ergebnisse zu harten klinischen Endpunkten aus Langzeituntersuchungen liegen derzeit nicht vor. (↔)</p> <p><u>Glitazone</u> (Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet)</p> <p><u>Gliptine</u> (Dipeptidyl- Peptidase-4-Inhibitoren, DPP-4-Inhibitoren)  In 12- bis 24-wöchigen plazebokontrollierten Studien führten Sitagliptin und Vildagliptin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einer signifikanten Reduktion von Nüchternblutzucker und HbA1c. (↑↑)  Ergebnisse zu relevanten klinischen Endpunkten wie z. B. diabetesbedingten Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität/ Mortalität liegen für Gliptine nicht vor. (↔)</p> <p><u>Alpha-Glukosidase-Hemmer:</u> Die dosisabhängige Senkung der postprandialen Hyperglykämie ist gut belegt. Mehrere Untersuchungen zeigen, dass Acarbose auch den Blutglukose-nüchternwert und das HbA1c reduziert. (↑↑)  Die Beeinflussung klinischer Endpunkte wie z. B. die Reduktion von Gesamt- oder diabetesbedingter Mortalität oder diabetesbedingten Komplikationen ist bei Typ-2-Diabetikern für Alpha-Glukosidase-Hemmer nicht belegt. (↔)</p>								
<p>SIGN, 2010 [61]</p> <p>Management of diabetes - A national clinical guideline</p>	<p>SIGN=Scottish Intercollegiate Guidelines Network</p> <p>Fragestellung  This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of diabetes.</p> <p>Methodik  Grundlage der Leitlinie: Literaturrecherche  Suchzeitraum: 2004-2008 (als Update der Version 55; Angaben zur Literaturrecherche in einem Extradokument auf der Webseite)</p> <table border="1" data-bbox="619 1727 1469 2056"> <thead> <tr> <th colspan="2">LEVELS OF EVIDENCE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1++</td> <td>High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1+</td> <td>Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1-</td> <td>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> </tbody> </table>	LEVELS OF EVIDENCE		1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias	1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
LEVELS OF EVIDENCE									
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias								
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias								
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias								

2 <sup>++</sup>	High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 <sup>+</sup>	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 <sup>-</sup>	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 <sup>++</sup> , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 <sup>++</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies 1 <sup>++</sup> or 1 <sup>+</sup>
C	A body of evidence including studies rated as 2 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>++</sup>
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>+</sup>
Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes	
<u>Metformin:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Für übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 sollte eine Behandlung mit Metformin die erste Wahl sein (Empfehlungsgrad A)</li> </ul>	
<u>Sulfonylharnstoffe:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sulfonylharnstoffe sollten bei nicht übergewichtigen Patienten als Behandlung erster Wahl in Betracht gezogen werden wenn Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht eingesetzt werden kann (Empfehlungsgrad A).</li> </ul>	
<i>(Thiazolidinedione: Verordnungsauusschluss, nicht weiter betrachtet (Kommentar FBMed))</i>	

	<p><u>DPP-4 Inhibitoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DPP-4 Inhibitoren sollte bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden um die Blutglukose Kontrolle zu verbessern (Empfehlungsgrad A)</li> </ul> <p><u>Alpha-glukosidase Inhibitoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alpha-Glukosidase Inhibitoren können als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden, wenn sie vertragen werden (Empfehlungsgrad B).</li> </ul> <p><u>Meglitinide:</u> <i>Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.</i></p> <p><u>Glucagon Like Peptide (GLP)-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup>) die bereits eine Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung bekommen. GLP-1 Agonisten werden normalerweise als Drittlinientherapie gegeben, bei Patienten bei denen eine Zweifachkombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung geführt hat (Empfehlungsgrad A).</li> <li>• Liraglutid kann als Drittlinientherapie nach unzureichender Blutzuckersenkung unter Metformin und Thiazolidinedione gegeben werden, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup>) zu erzielen (Empfehlungsgrad A).</li> </ul> <p><u>Insulin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Gabe von oralem Metformin und Sulfonylharnstoffe sollte fortgeführt werden, wenn eine Insulintherapie angezeigt ist (Ziel: Verbesserung/Beibehaltung glykämische Kontrolle) (Empfehlungsgrad A).</li> <li>• Einmal tägliches NPH Insulin zur Nacht sollte gegeben werden, wenn zusätzlich zu einer Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung gegeben wird. Die Gabe von Basal Insulin Analoga sollte in Betracht gezogen werden wenn Bedenken auf ein Hyoglykämie Risiko besteht (Empfehlungsgrad A).</li> <li>• Lösliches Insulin oder schnellwirksame Insulin Analoga können bei einer Intensivierung der Insulin Therapie gegeben werden, um die glykämische Kontrolle beizubehalten oder zu verbessern (Empfehlungsgrad A).</li> </ul>
<p>NICE, 2009 [57]</p> <p>Type 2 diabetes</p> <p>The management of type 2 diabetes</p> <p>NICE clinical guideline 87</p>	<p>Suchzeitraum bis 2009 (Zulassungrelevante Informationen wie „withdrawal of market authorisation“ wurden auch nach 2009 ergänzt; Detaillierte Angaben zur Methodik und Suchstrategie finden sich in Online-Appendices)</p> <p>Teilweise wurden die Empfehlungen in der „clinical guideline Type 2 diabetes newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes“ aktualisiert. (The guideline gives details of the methods and the evidence used to develop the recommendations.)</p>

Issued: May 2009

last modified: July  
2014

Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung:

#### **Metformin**

- Start metformin treatment in a person who is overweight or obese (tailoring the assessment of body-weight-associated risk according to ethnic group) and whose blood glucose is inadequately controlled by lifestyle interventions (nutrition and exercise) alone.
- Consider metformin as an option for first-line glucose-lowering therapy for a person who is not overweight.
- Continue with metformin if blood glucose control remains or becomes inadequate and another oral glucose-lowering medication (usually a sulfonylurea) is added.
- Step up metformin therapy gradually over weeks to minimise risk of gastrointestinal (GI) side effects. Consider a trial of extended-absorption metformin tablets where GI tolerability prevents continuation of metformin therapy.
- The benefits of metformin therapy should be discussed with a person with mild to moderate liver dysfunction or cardiac impairment so that: - due consideration can be given to the cardiovascular-protective effects of the drug; - an informed decision can be made on whether to continue or stop the metformin.

#### **Insulin secretagogues**

- Consider a sulfonylurea as an option for first-line glucose-lowering therapy if:
  - the person is not overweight
  - the person does not tolerate metformin (or it is contraindicated)
  - **or** a rapid response to therapy is required because of hyperglycaemic symptoms.
- Add a sulfonylurea as second-line therapy when blood glucose control remains or becomes inadequate with metformin.
- Continue with a sulfonylurea if blood glucose control remains or becomes inadequate and another oral glucose-lowering medication is added.
- Prescribe a sulfonylurea with a low acquisition cost (but not glibenclamide) when an insulin secretagogue is indicated.
- When drug concordance is a problem, offer a once-daily, long-acting sulfonylurea.
- Educate a person being treated with an insulin secretagogue, particularly if renally impaired, about the risk of hypoglycaemia.

#### **Rapid-acting insulin secretagogues**

- Consider offering a rapid-acting insulin secretagogue to a person with an erratic lifestyle.

#### **Acarbose**

- Consider acarbose for a person unable to use other oral glucose-lowering medications.

### **DPP-4 inhibitors (sitagliptin, vildagliptin)**

Consider adding a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) instead of a sulfonylurea as second-line therapy to first-line metformin when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c  $\geq$  6.5%, or other higher level agreed with the individual) if:

- the person is at significant risk of hypoglycaemia or its consequences (for example, older people and people in certain jobs [for example, those working at heights or with heavy machinery] or people in certain social circumstances [for example, those living alone]),
- or the person does not tolerate a sulfonylurea or a sulfonylurea is contraindicated.

Consider adding a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) as second-line therapy to first-line sulfonylurea monotherapy when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c  $\geq$  6.5%, or other higher level agreed with the individual) if:

- the person does not tolerate metformin, or metformin is contraindicated.

Consider adding sitagliptin as third-line therapy to first-line metformin and a second-line sulfonylurea when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c  $\geq$  7.5% or other higher level agreed with the individual) and insulin is unacceptable or inappropriate.

Only continue DPP-4 inhibitor therapy (sitagliptin, vildagliptin) if the person has had a beneficial metabolic response (a reduction of at least 0.5 percentage points in HbA1c in 6 months).

Discuss the potential benefits and risks of treatment with a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) with the person to enable them to make an informed decision.

### **GLP-1 mimetic (exenatide)**

Consider adding a GLP-1 mimetic (exenatide) as third-line therapy to first-line metformin and a second-line sulfonylurea when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c  $\geq$  7.5%, or other higher level agreed with the individual), and the person has:

- a body mass index (BMI)  $\geq$  35.0 kg/m<sup>2</sup> in those of European descent (with appropriate adjustment for other ethnic groups) and specific psychological
- or medical problems associated with high body weight, or a BMI  $<$  35.0 kg/m<sup>2</sup>, and therapy with insulin would have significant occupational implications or weight loss would benefit other significant obesity-related comorbidities.

Only continue GLP-1 mimetic (exenatide) therapy if the person has

had a beneficial metabolic response (a reduction of at least 1.0 percentage point in HbA1c and a weight loss of at least 3% of initial body weight at 6 months).

### **Glucose control: insulin therapy**

#### **Oral agent combination therapy with insulin**

When starting basal insulin therapy:

- continue with metformin and the sulfonylurea (and acarbose, if used)
- review the use of the sulfonylurea if hypoglycaemia occurs.

When starting pre-mixed insulin therapy (or mealtime plus basal insulin regimens):

- continue with metformin
- continue the sulfonylurea initially, but review and discontinue if hypoglycaemia occurs.

#### **Insulin therapy**

- Discuss the benefits and risks of insulin therapy when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c  $\geq$  7.5% or other higher level agreed with the individual) with other measures. Start insulin therapy if the person agrees.
- For a person on dual therapy who is markedly hyperglycaemic, consider starting insulin therapy in preference to adding other drugs to control blood glucose unless there is strong justification not to.
- When starting insulin therapy, use a structured programme employing active insulin dose titration

Initiate insulin therapy from a choice of a number of insulin types and regimens:

- Begin with human NPH insulin injected at bed-time or twice daily according to need.
  - Consider, as an alternative, using a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) if:
  - the person needs assistance from a carer or healthcare professional to inject insulin, and use of a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) would reduce the frequency of injections from twice to once daily,
  - or the person's lifestyle is restricted by recurrent symptomatic hypoglycaemic episodes,
  - or the person would otherwise need twice-daily NPH insulin injections in combination with oral glucose-lowering drugs,
  - or the person cannot use the device to inject NPH insu-

	<p>lin.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consider twice-daily pre-mixed (biphasic) human insulin (particularly if HbA1c <math>\geq</math> 9.0%). A once-daily regimen may be an option.</li> <li>• Consider pre-mixed preparations that include short-acting insulin analogues, rather than pre-mixed preparations that include short-acting human insulin preparations, if: a person prefers injecting insulin immediately before a meal, or hypoglycaemia is a problem, or blood glucose levels rise markedly after meals.</li> <li>• Consider switching to a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) from NPH insulin in people: who do not reach their target HbA1c because of significant hypoglycaemia, or who experience significant hypoglycaemia on NPH insulin irrespective of the level of HbA1c reached, or who cannot use the device needed to inject NPH insulin but who could administer their own insulin safely and accurately if a switch to a long-acting insulin analogue were made, or who need help from a carer or healthcare professional to administer insulin injections and for whom switching to a long-acting insulin analogue would reduce the number of daily injections.</li> </ul>				
<p>American Diabetes Association, 2014 [1]</p> <p>Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2014</p>	<p>Fragestellung</p> <p>These standards of care are intended to provide clinicians, patients, researchers, payers, and other interested individuals with the components of diabetes care, general treatment goals, and tools to evaluate the quality of care.</p> <p>Methodik (Hinweise zur Methodik finden sich in einem gesonderten Dokument online)</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche</p> <p>Suchzeitraum bis 2013 (Update einer älteren Version)</p> <p>GoR: ohne Gewichtung</p> <p>LoE</p> <table border="1" data-bbox="619 1659 1474 2069"> <tr> <th colspan="2">ADA evidence grading system for clinical practice recommendations</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td> <p>Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted multicenter trial</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul> <p>Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford</p> <p>Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including:</p> </td> </tr> </table>	ADA evidence grading system for clinical practice recommendations		A	<p>Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted multicenter trial</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul> <p>Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford</p> <p>Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including:</p>
ADA evidence grading system for clinical practice recommendations					
A	<p>Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted multicenter trial</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul> <p>Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford</p> <p>Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including:</p>				

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul>
B	<p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry</li> <li>• Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies</li> </ul> <p>Supportive evidence from a well-conducted case-control study</p>
C	<p>Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from RCTs with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results</li> <li>• Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls)</li> <li>• Evidence from case series or case reports</li> </ul> <p>Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation</p>
E	Expert consensus or clinical experience
<p><b>Pharmacological Therapy for Hyperglycemia in Type 2 Diabetes Recommendations</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformin, if not contraindicated and if tolerated, is the preferred initial pharmacological agent for type 2 diabetes. (A)</li> <li>• In newly diagnosed type 2 diabetic patients with markedly symptomatic and/or elevated blood glucose levels or A1C, consider insulin therapy, with or without additional agents, from the outset. (E)</li> <li>• If noninsulin monotherapy at maximum tolerated dose does not achieve or maintain the A1C target over 3 months, add a second oral agent, a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist, or insulin. (A)</li> <li>• A patient-centered approach should be used to guide choice of pharmacological agents. Considerations include efficacy, cost, potential side effects, effects on weight, comorbidities, hypoglycemia risk, and patient preferences. (E)</li> <li>• Due to the progressive nature of type 2 diabetes, insulin therapy is eventually indicated for many patients with type 2 diabetes. (B)</li> </ul> <p>The position statement reaffirms metformin as the preferred initial agent, barring contraindication or intolerance, either in addition to lifestyle counseling and support for weight loss and exercise, or when lifestyle efforts alone have not achieved or maintained glycemic goals. Metformin has a long-standing evidence base for effica-</p>	

	<p>cy and safety, is inexpensive, and may reduce risk of cardiovascular events. When metformin fails to achieve or maintain glycemic goals, another agent should be added. Although there are numerous trials comparing dual therapy to metformin alone, few directly compare drugs as add-on therapy.</p> <p>Many patients with type 2 diabetes eventually require and benefit from insulin therapy. The progressive nature of type 2 diabetes and its therapies should be regularly and objectively explained to patients.</p>
--	--

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 30.08.2014**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
2	diabetes mellitus type 2:ti,ab,kw or type 2 diabet*:ti,ab,kw or diabetes mellitus type II:ti,ab,kw or type II diabet*:ti,ab,kw
3	diabet*:ti,ab,kw and mellitus*:ti,ab,kw and (typ*2 or type*2 or T2 or typ*II or type*II or TII):ti,ab,kw
4	#1 or #2 or #3
5	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees
6	metformin: ti,ab,kw
7	#5 or #6
8	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees
9	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or (Dipeptidyl-Peptidase 4 or Dipeptidyl Peptidase 4 or Dipeptidyl-Peptidase IV or Dipeptidyl Peptidase IV):ti,ab,kw
10	(gliptin*):ti,ab,kw or (DPP*):ti,ab,kw
11	#8 or #9 or #10
12	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees
13	sulfonylurea:ti,ab,kw
14	#12 or #13
15	MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees
16	insulin*:ti,ab,kw or hyperglycemia:ti,ab,kw or hyperglycemic:ti,ab,kw
17	#15 or #16
18	sglt*2:ti,ab,kw or "sglt2":ti,ab,kw or ("sodium glucose cotransporter2" :ti,ab,kw) or "sodium glucose co*transporter*2":ti,ab,kw
19	#7 or #11 or #14 or #17 or #18
20	#4 and #19
21	#4 and #19 from 2009 to 2014

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 30.08.2014

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]
2	(((diabetes[Title/Abstract] OR DM[Title/Abstract] OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND (((((((Type2[Title/Abstract] OR Type*2[Title/Abstract] OR T*2[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TypeII[Title/Abstract] OR Type*II[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR T*II[Title/Abstract])
3	(#1) OR #2

4	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]
5	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms] OR alpha-Glucosidases[MeSH Terms]
6	(((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract] OR DPP*4[Title/Abstract] OR gliptin*[Title/Abstract]
7	(#6) OR #5
8	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea*[Title/Abstract]
9	Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms]
10	((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]
11	(#10) OR #9
12	("sglt*2"[Title/Abstract]) OR "sglt2"[Title/Abstract]
13	("sodium glucose cotransporter2"[Title/Abstract]) OR "sodium glucose co*transporter*2"[Title/Abstract]
14	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])
15	((#12) OR #13) OR #14
16	((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15
17	(#3) AND #16
18	(#17) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
19	(#17) AND (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
20	(#18) OR #19
21	(#20) AND ("2009/08/01"[PDAT] : "2014/08/30"[PDAT])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 30.08.2014

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]
2	(((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract])) AND (((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract])
3	(#1) OR #2
4	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]
5	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]
6	(((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibi-

	tor*[Title/Abstract] OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract] OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract] OR DPP*4[Title/Abstract] OR gliptin*[Title/Abstract]
7	(#6) OR #5
8	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea*[Title/Abstract]
9	Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms]
10	((insulin*[Title/Abstract] OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract])
11	(#10) OR #9
12	("sglt*2"[Title/Abstract]) OR "sglt2"[Title/Abstract]
13	("sodium glucose cotransporter2"[Title/Abstract]) OR "sodium glucose co*transporter*2"[Title/Abstract]
14	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])
15	((#12) OR #13) OR #14
16	((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15
17	(#3) AND #16
24	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title])
25	(#24) AND ("2009/08/01"[PDAT] : "2014/08/30"[PDAT])

## Literatur:

### Reference List

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care* 2014; 7 (Suppl 1): 14-80. [http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement\\_1/S14.full.pdf+html](http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.full.pdf+html), Zugriff am 02.09.2014.
2. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, Deyoung MB, Darsow T, Hoogwerf BJ. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. *Clin Ther* 2012; 34 (6): 1247-58.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDÄ). Diabetes Mellitus: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Therapieempfehlungen). Berlin (Ger): AKDÄ 2009; *Arzneiverordnung in der Praxis* Band 36, Sonderheft 1. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf#page=1&view=fitB>, Zugriff am 23.09.2014.
4. Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan MA, Ranasinghe P, Nicholson WK, Block L, Odelola O, Dalal DS, Ogbeche GE, Chandrasekhar A, Hutfless S, Bass EB, Segal JB. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update [Internet]. Rockville,MD (USA): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2011; AHRQ Comparative Effectiveness Reviews (Report No.: 11-EHC038-EF).
5. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, Kassai B, Moreau A, Gueyffier F, Cornu C. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012; 9 (4): e1001-204.
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes erratum. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* 2014; (3): <http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes%20Update%20-%20Erratum%20-%20Third-line.pdf>, Zugriff am 22.09.2014.
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes - Update. Ottawa (CAN): The Agency 2013; 3 (1b): (CADTH optimal use report). [http://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512\\_Diabetes%20Update\\_Third-line\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes%20Update_Third-line_e.pdf), Zugriff am 23.09.2014.
8. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012; 2 (5): e001007.
9. Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes—a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (8): 762-7.

10. Du Q, Wu B, Wang YJ, Yang S, Zhao YY, Liang YY. Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (11): 1487-94.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 1 der Zwölften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (12. RSA-ÄndV). Berlin (Ger): G-BA 2005; <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-7/2005-08-15-RSAV12.pdf>, Zugriff am 22.09.2014.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide. Berlin (Ger): G-BA 2008; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/736/>, Zugriff am 22.09.2014.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA 2008; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/654/>, Zugriff am 22.09.2014.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. Berlin (Ger):G-BA 2008; [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-588/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-588/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_TrG.pdf), Zugriff am 22.09.2014.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin. Berlin (Ger): G-BA 2008; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin_BAnz.pdf), Zugriff am 22.09.2014.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA 2010; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1142/>, Zugriff am 22.09.2014.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA 2010; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1142/>, Zugriff am 22.09.2014.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA 2010; [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17\\_AM-RL3\\_Glitazone\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf), Zugriff am 22.09.2014.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Langwirkende Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA 2010; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1142/>, Zugriff am 22.09.2014.

[ba.de/downloads/40-268-1280/2010-03-18-AMR3\\_Insulinanaloga\\_Typ2\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1280/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_ZD.pdf),  
Zugriff am 22.09.2014.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin. Berlin (Ger): G-BA 2012; [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Linagliptin\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf), Zugriff am 22.09.2014.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Linagliptin (Absatz 5b, erneute Nutzenbewertung). Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1713/>, Zugriff am 22.09.2014.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1827/>, Zugriff am 22.09.2014.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Sitagliptin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1822/>, Zugriff am 22.09.2014.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Vildagliptin/Metformin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1826/>, Zugriff am 22.09.2014.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Dapagliflozin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/51/#tab/beschluesse>, Zugriff am 22.09.2014.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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-Sitagliptin/ Metformin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1823/>, Zugriff am 22.09.2014.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Vildagliptin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1824/>, Zugriff am 22.09.2014.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 -Saxagliptin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1825/>, Zugriff am 22.09.2014.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/ Metformin. Berlin (Ger):G-BA 2013; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1705/>, Zugriff am 22.09.2014.
  30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Dapagliflozin/ Metformin vom 07.08.2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2043/2014-08-07\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_Metformin\\_2014-02-15-D-097.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2043/2014-08-07_AM-RL-XII_Dapagliflozin_Metformin_2014-02-15-D-097.pdf), Zugriff am 01.09.2014.
  31. Goossen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2012; 14 (12): 1061-72.
  32. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. BMJ 2012; (334): e1771.
  33. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, Lundstrøm LH, Almdal T. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; 4
  34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-04 Vers. 1.0. Köln (Ger): IQWiG 2005; [https://www.iqwig.de/download/A05-04\\_Abschlussbericht\\_Kurzwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Typ\\_2\\_Diabetes\\_mellitus.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf), Zugriff am 01.09.2014.
  35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report A05-23 Vers.1.0. Köln (Ger): IQWiG 2007; [https://www.iqwig.de/download/A05-23\\_Rapid\\_Report\\_Bewertung\\_des\\_therapeutischen\\_Nutzen\\_von\\_Exenatide.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertung_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf), Zugriff am 22.09.2014.
  36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-05A Vers. 1.0. Köln (Ger): IQWiG 2008; [https://www.iqwig.de/download/A05-05A\\_AB\\_Glitazone\\_zur\\_Behandlung\\_des\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf), Zugriff am 01.09.2014.
  37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Abschlussbericht A05-05C Vers.1.0. Köln (Ger): IQWiG 2009; <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a05-05c-glinide-zur-behandlung-des-diabetes-mellitus-typ-2.1187.html>, Zugriff am 01.09.2014.
  38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

- Abschlussbericht A05-03 Vers.1.1. Köln (Ger): IQWiG 2009;  
[https://www.iqwig.de/download/A05-03\\_Abschlussbericht\\_Langwirksame\\_Insulinanaloge\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2\\_V1.1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloge_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf), Zugriff am 22.09.2014.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A11-19 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2011; (IQWiG-Berichte - Nr. 111).[https://www.iqwig.de/download/A11-19\\_Linagliptin\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.PDF](https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF), Zugriff am 01.09.2014.
  40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Rapid Report A05-07. Köln (Ger): IQWiG 2011; [https://www.iqwig.de/download/A05-07\\_Rapid-Report\\_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf), Zugriff am 01.09.2014.
  41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V (A12-11 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2012; [https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a12\\_11\\_linagliptin\\_erneute\\_nutzenbewertung\\_gemass\\_35a\\_absatz\\_5b\\_sgb\\_v\\_dossierbewertung.2694.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a12_11_linagliptin_erneute_nutzenbewertung_gemass_35a_absatz_5b_sgb_v_dossierbewertung.2694.html), Zugriff am 01.09.2014.
  42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A12-18 Dapagliflozin (A13-18). Köln (Ger): IQWiG 2013; [https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13\\_18\\_addendum\\_zum\\_auftrag\\_a12\\_18\\_dapagliflozin.3660.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_18_addendum_zum_auftrag_a12_18_dapagliflozin.3660.html), Zugriff am 01.09.2014.
  43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A13-16 Vildagliptin (A13-30). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 188).[https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13\\_30\\_addendum\\_zum\\_auftrag\\_a13\\_16\\_vildagliptin.3743.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_30_addendum_zum_auftrag_a13_16_vildagliptin.3743.html), Zugriff am 01.09.2014.
  44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A13-17 Vildagliptin/Metformin (A13-31). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 189).[https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13\\_31\\_addendum\\_zum\\_auftrag\\_a13\\_17\\_vildagliptin/metformin.3744.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_31_addendum_zum_auftrag_a13_17_vildagliptin/metformin.3744.html), Zugriff am 01.09.2014.
  45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A12-18 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; [https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a12\\_18\\_dapagliflozin\\_nutzenbewertung\\_gemass\\_35a\\_sgb\\_v\\_dossierbewertung.3218.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a12_18_dapagliflozin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3218.html), Zugriff am 01.09.2014.
  46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-01 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 174).[https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13\\_01\\_saxagliptin\\_nutzenbewertung\\_gemass\\_35a\\_sgb\\_v\\_dossierbewertung.3644.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_01_saxagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3644.html), Zugriff am 01.09.2014.

47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A12-16 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 152). [https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a12\\_16\\_saxagliptin/metformin\\_wirkstoffkombination\\_nutzenbewertung\\_gemass\\_35a\\_sq\\_b\\_v\\_dossierbewertung.3049.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a12_16_saxagliptin/metformin_wirkstoffkombination_nutzenbewertung_gemass_35a_sq_b_v_dossierbewertung.3049.html), Zugriff am 01.09.2014.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-12 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 167). [https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13\\_12\\_saxagliptin/metformin\\_nutzenbewertung\\_gemass\\_35a\\_sgb\\_v\\_dossierbewertung.3651.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_12_saxagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3651.html), Zugriff am 01.09.2014.
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-02 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 175). [https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13\\_02\\_sitagliptin\\_nutzenbewertung\\_gemass\\_35a\\_sgb\\_v\\_dossierbewertung.3649.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_02_sitagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3649.html), Zugriff am 01.09.2014.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sitagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-03 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 176). [https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13\\_03\\_sitagliptin/metformin\\_nutzenbewertung\\_gemass\\_35a\\_sgb\\_v\\_dossierbewertung.3650.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_03_sitagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3650.html), Zugriff am 01.09.2014.
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-16 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 178); [https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13\\_16\\_vildagliptin\\_nutzenbewertung\\_gemass\\_35a\\_sgb\\_v\\_dossierbewertung.3638.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_16_vildagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3638.html), Zugriff am 14.01.2014.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vildagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-17 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 179). [https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13\\_17\\_vildagliptin/metformin\\_nutzenbewertung\\_gemass\\_35a\\_sgb\\_v\\_dossierbewertung.3639.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_17_vildagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3639.html), Zugriff am 01.09.2014.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-07). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2014; (IQWiG-Berichte Nr. 220): [https://www.iqwig.de/download/A14-07\\_Dapagliflozin-Metformin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-07_Dapagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), Zugriff am 01.09.2014.
54. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; (344): e1369.

55. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20 (4): 224-35.
56. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (5): 457-66.
57. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes (CG 87, Issued: May 2009 last modified: July 2014). London (UK): NICE 2009; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg87/resources/guidance-type-2-diabetes-pdf>, Zugriff am 02.09.2014.
58. Nationales VersorgungsLeitlinien-Programm der Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ - 2 - Diabetes. Langfassung, Version 3.0 Stand: 04/2014 (NVL-001g). Berlin (Ger): AWMF 2014; [http://versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf&lnkname=nvl\\_dm2\\_therapie\\_lang](http://versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf&lnkname=nvl_dm2_therapie_lang), Zugriff am 01.09.2014.
59. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 303 (14): 1410-8.
60. Richter B, Bandeira EE, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 3.
61. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. A national clinical guideline; No.116. Edinburgh (UK): SIGN 2010; <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>, Zugriff am 02.09.2014.
62. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (CD006423).
63. Swinnen SG, Simon Airin CR, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (CD006383).
64. van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Obesity and Metabolism* 2009; 11 (5): 415-32.
65. Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (1): 30-7.
66. Zhang Q, Dou J, Lu J. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; epub.
67. Zhang Y, Hong J, Chi J, Gu W, Ning G, Wang W. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30 (3): 241-56.

68. Zhuang YG, Peng H, Huang F. A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 (19): 2566-70.