Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

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

Dulaglutid

Vom 16. Juli 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 3

1. Rechtsgrundlage 3
2. Eckpunkte der Entscheidung 3
3. Bürokratiekosten 29
4. Verfahrensablauf 29
5. Beschluss 32
6. Anhang 58

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger 58

B. Bewertungsverfahren 76

1. Bewertungsgrundlagen 76
2. Bewertungsentscheidung 76

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 76

2.2 Nutzenbewertung 76

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 76

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen 76

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 76

2.2.4 Therapiekosten 76

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 77

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 78
2. Ablauf der mündlichen Anhörung 83
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 84
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung 84

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 85

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 86

5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH 86
5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH 218
5.3 Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V. 245
5.4 Stellungnahme des Bundesverbands niedergelassener Diabetologen e. V. 285
5.5 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft 325
5.6 Stellungnahme Dr. med. Tobias Wiesner 374
5.7 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. 416
5.8 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH 446
5.9 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH 457
D. Anlagen 463
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 463
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 484
3. Addendum zur IQWiG-Nutzenbewertung 563

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

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

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnah-

men sowie dem vom IQWIG erstellten Addendum (A15-22) zum Auftrag A15-07 (Dulaglutid) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden [1] wurde in der Nutzenbewertung von Dulaglutid nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dulaglutid (Trulicity®) gemäß Fachinformation:

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

Monotherapie

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

Kombinationstherapie:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

[1] Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. 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, für den GLP-1-Rezeptoragonisten Albiglutid sowie für Insulin.

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

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

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl[2,3]. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[4].

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet[5] zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Vildagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Sitagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung des Beschlusses bis 1. Juli 2016), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Empagliflozin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie Albiglutid (Beschluss vom 19.03.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) vor.

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

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

[2] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131):854-865.
[3] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15):1577-1589.
[4] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.
[5] Monotherapie.

Dulaglutid der Einsatz von Metformin ungeeignet ist, ist Metformin in dieser Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

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

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

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

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

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl[2,3]. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[4].

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet[6] 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 Beschlus-

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

ses bis 1. Juli 2016), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Vildagliptin (Beschlüsse vom 01.10.2013 und vom 21.05.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), und Vildagliptin/Metformin (Beschluss vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung der Beschlüsse bis 1. Juli 2016), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Saxagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, Befristung des Beschlusses bis 1. Juli 2016), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Empagliflozin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), für Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie für Albiglutid (Beschluss vom 19.03.2015: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen) vor.

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

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Metformin + Humaninsulin

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

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

zu 1. Humaninsulin und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für Sulfonylharnstoffe und andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose,

SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin) und Pioglitazon, sowie GLP-1-Rezeptoragonisten.

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

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

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl[2,3]. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[4]. Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet[7] zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), sowie Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin, Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin - neues Anwendungsgebiet (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Canagliflozin (Beschluss vom 04. 09 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Empagliflozin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), für Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie für Albiglutid (Beschluss vom 19.03.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) vor.

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

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

[7] Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln.

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Metformin + Humaninsulin

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

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

Siehe Ausführungen zu c)

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

Begründung:

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

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

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

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

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

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

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

Begründung:

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

- Indirekter Vergleich I (Studien H9X-MC-GBCF (AWARD-5, im Folgenden AWARD-5 genannt, Dulaglutid + Metformin) und Arechavaleta 2011 (Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin)
- Indirekter Vergleich II (Studien H9X-MC-GBDE (AWARD-6, im Folgenden AWARD-6 genannt, Dulaglutid + Metformin) und LEAD-2 (Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Liraglutid + Metformin)
- Indirekter Vergleich III (Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und Nauck 2007/Seck 2010 (Glipizid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin)
- Indirekter Vergleich IV (Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und GLP 112753 (HARMONY 3, im Folgenden HARMONY 3 genannt, Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin)

Indirekte Vergleiche I, II und III

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

Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-6 und LEAD-2 (26 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da einerseits die Populationen der jeweiligen Studien in Bezug auf den Ausgangs-HbA1c-Wert nicht hinreichend ähnlich (Abweichung von 0,3 % zwischen den betreffenden Studienarmen) waren und andererseits auch die Senkung der

HbA1c-Werte in den jeweiligen Liraglutidarmen der beiden Studien nicht vergleichbar war (Unterschied von 0,44 %). Weiterhin war in der Studie LEAD-2 nicht sichergestellt, dass die Patienten die für sie maximal tolerierbare Metformindosis erhalten hatten, da die tägliche Metformindosis nur bis maximal 2000 mg auftitriert werden konnte, so dass nicht für alle Patienten davon ausgegangen werden kann, dass diese tatsächlich das Einschlusskriterium „wenn Metformin alleine den Blutzucker nicht ausreichend senkt“ erfüllen.

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

Indirekter Vergleich IV

AWARD-5 (Dulaglutid-Studie)

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

In Stadium II der Studie wurden 972 Patienten im Verhältnis 2:2:2:1 in die ausgewählten Behandlungsarme Dulaglutid (0,75 mg/Woche), Dulaglutid (1,5 mg/Woche), Sitagliptin und Placebo (nach 26 Wochen[10] gefolgt von Sitagliptin) (jeweils in Kombination mit Metformin) randomisiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind 2 der 4 Behandlungsarme relevant (1,5 mg/Woche Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Sitagliptin in Kombination mit Metformin).

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

[10] Ausgehend vom Beginn der Studie mit Stadium I.

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

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

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

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

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

HARMONY 3 (Glimepirid-Studie)

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

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

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

Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit einer fixen Dosis von 100 mg/Tag Sitagliptin oder eine Dosis von 2 mg/Tag Glimepirid behandelt, die ab Woche 4 maskiert auf 4 mg/Tag erhöht werden konnte. Insgesamt haben 57 % der Patienten im Glimepiridarm im Verlauf der Studie eine Dosiserhöhung erhalten. Diese Dosiserhöhung erfolgte im Mittel nach 41,6 Wochen[11].

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

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

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

Ähnlichkeit der Studien

In beiden Studien (AWARD-5 (Dulaglutid-Studie) und HARMONY 3 (Glimepirid-Studie)) entsprechen die Patienten weitgehend der Zielpopulation (unzureichende Blutzuckereinstellung trotz einer Monotherapie mit Metformin (≥ 1500 mg/Tag)). Hinsichtlich der Charakteristika Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, HbA1c-Wert zu Studienbeginn (~8,1 % in allen Behandlungsarmen) und BMI besteht weder zwischen den Studien noch zwischen den einzelnen Armen der jeweiligen Studien ein relevanter Unterschied. Das mittlere Gewicht der Patienten in der Studie AWARD-5 war mit 86,7 bzw. 86,0 kg (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) etwas niedriger als in der Studie HARMONY 3 (90,3 bzw. 91,8 kg im Sitagliptin- bzw. Glimepiridarm).

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

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

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zu den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher[12]

Mortalität und Morbidität

Mortalität

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

In der Studie AWARD-5 traten insgesamt ein Todesfall unter Dulaglutid + Metformin auf. In der HARMONY 3 Studien traten insgesamt drei Todesfälle unter Glimepirid + Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwi-

[12] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

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

Morbidität

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

Ergänzende Endpunkte

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

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

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

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

Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

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

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

Symptomatische Hypoglykämien

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

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

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

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

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

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

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

Schwere Hypoglykämien

In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA)[14], das Kriterium der

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

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

Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Da in den beiden relevanten Studienarmen in dem vorliegenden Auswertungszeitraum keine Ereignisse auftraten, bleibt dies ohne Konsequenzen für die Bewertung, ein größerer oder geringerer Schaden für Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* ((SOC[15]) nach MedDRA[16]) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es lässt sich daher weder ein größerer noch ein geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) ableiten.

Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz* und *Dyspepsie* berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit (Relatives Risiko (RR) = 3,32; 95 %-KI [1,50; 7,38]; p = 0,003), Diarrhö (RR = 3,11; 95 %-KI [1,48; 6,52]; p = 0,003) und Erbrechen (RR = 4,64; 95 %-KI [1,68; 12,85]; p = 0,003) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-5 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt[17].

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

Auch gemäß Fachinformation von Dulaglutid waren die Ereignisse typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant. In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse währen der ersten 2 – 3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab[19].

Hinsichtlich der Dauer der gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse *Übelkeit, Diarrhoe* und *Erbrechen* ist gemäß Studienbericht[20] festzustellen, dass unter einer Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit Metformin die mediane Dauer dieser unerwünschten Ereignisse zwischen 3 und 14 Tagen lag, die mittlere Dauer jedoch zwischen 13 und 104 Tagen und damit für einen Teil der Patienten die nicht schweren Nebenwirkungen *Übelkeit, Diarrhoe* und *Erbrechen* nicht nur vorübergehender Natur waren.

[15] System Organ Class.
[16] Medical Dictionary for Regulatory Activities.
[17] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBCF_Studienbericht; Zeitpunkt 52 Wochen.
[18] EPAR Trulicity, Seiten 52 und 123, Stand September 2014.
[19] Fachinformation Trulicity® (Stand November 2014).
[20] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBCF_Studienbericht, Zeitpunkt 24 Monate.

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

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

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

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

Reaktionen an der Einstichstelle

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

Pankreatitis

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

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

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen stehen einem Vorteil von Dulaglutid bei der Vermeidung symptomatischer, nicht schwerwiegenden Hypoglykämien (Blutzucker <70 mg/dl) Nachteile bei mehreren anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten gastrointestinalen Ereignissen, nämlich dem Auftreten von Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen, gegenüber. Diese gastrointestinalen Nebenwirkungen sind für einen relevanten Anteil der Patienten (mind. 25 % der Patienten mit Ereignis) nicht nur vorübergehender

Natur, sondern treten langfristig auf. Nach Abwägung der klinischen Relevanz der Vor- und Nachteile bei den unerwünschten Effekten ist ein Zusatznutzen für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Glimepirid nicht belegt.

Fazit:

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

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

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

Begründung:

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

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

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

Begründung:

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

Bei der Studie AWARD-2 handelt es sich um eine 1:1:1 randomisierte, offene Studie mit einer 52-wöchigen Behandlungsdauer, in die 810 Patienten eingeschlossen waren (535 Patienten in die für die Nutzenbewertung relevanten Arme). In der Studie wurde Dulaglutid + Metformin + Glimepirid im Vergleich zu Insulin glargin + Metformin + Glimepirid untersucht. Bei der LAPTOP-Studie handelt es sich um eine 1:1 randomisierte, offene Studie mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer, in die 371 Patienten eingeschlossen waren. In der Studie wurde die Gabe von Premixed-Insulin (30 % Normalinsulin / 70 % NPH-Insulin) mit Insulin glargin + Metformin + Glimepirid verglichen.

Die beiden Studien sind sowohl hinsichtlich des Brückenkomparators als auch hinsichtlich der Studienpopulation nicht ausreichend vergleichbar. Zum einem sind die eingesetzten Insulintitrationsschemata in den Brückenkomparator-Armen unterschiedlich. Dies spiegelt sich in unterschiedlichen Verläufen der HbA1c-Werte im Verlauf der Studie wider. Zum anderen lagen den Studien unterschiedliche Einschlusskriterien (z. B. Alter (≥ 18 Jahre vs. 35 bis 75 Jahre), BMI (≥ 23 und ≤ 45 kg/m^2 vs. ≤ 35 kg/m^2), HbA1c-Wert (≥ 7,0% und ≤ 11% vs. ≥ 7,5

% und ≤ 10,5 %), Glimepiriddosis (≥ 4 mg/Tag vs. 3 oder 4 mg/Tag und Metformindosis (≥ 1,500 mg/Tag vs. ≥ 850 mg/Tag)) zugrunde, was zu nicht vergleichbaren Studienpopulationen führt. So betrug u. a. die Differenz der HbA1c-Ausgangswerte 0,75 %. Die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Sensitivitätsanalyse stellt die Vergleichbarkeit der beiden Studien nicht ausreichend her.

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

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

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

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

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

Begründung:

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

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

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

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

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

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

Im Studienverlauf wurde die Insulintherapie mit Insulin glargin und Insulin lispro nach definierten Algorithmen optimiert. Die Anpassung der Insulin glargin-Dosis erfolgte basierend auf den 3 vorangegangenen Nüchternplasmaglukosewerten, wobei ein Zielwert zwischen 71 und 99 mg/dl angestrebt wurde. Die Anpassungen der Insulin lispro-Dosis für die Gabe vor dem Frühstück, dem Mittagessen und dem Abendessen erfolgte (für alle Behandlungsgruppen gleich) ebenfalls nach einem präspezifizierten Algorithmus, auf Basis der 3 letzten Nüchternplasmaglukosewerte vor dem Mittagessen, dem Abendessen und vor dem Zubettgehen. Die Zielwerte lagen hierbei zwischen 71 und 100 mg/dl (vor dem Mittagessen, dem Abendessen) bzw. zwischen 71 und 130 mg/dl (vor dem Zubettgehen). Somit wurde in beiden Behandlungsarmen eine zielwertgerichtete Insulintherapie mit dem Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung durchgeführt.

Ausmaß des Zusatznutzens

Zu den Ergebnissen der Studie AWARD-4:

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

Mortalität und Morbidität

Mortalität

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

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

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

Morbidität

Kardiovaskuläre Morbidität

Der Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität wurde vom pharmazeutischen Unternehmer operationalisiert als Anzahl der Patienten mit mindestens einem adjudizierten kardiovaskulären Ereignis, zusammengesetzt aus tödlichen kardiovaskulären und nicht-tödlichen[21] kardiovaskulären Ereignissen (SOC für kardiale Ereignisse). Der pharmazeutische Unternehmer stellt die Gesamtereignisraten dar, nicht jedoch die Ergebnisse der einzelnen Komponenten. Aufgrund der fehlenden Darstellung der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes erfolgt keine Bewertung dieses Endpunktes.

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

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

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

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

Ergänzende Endpunkte

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

Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 26 stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 - 12 Wochen. Er wurde für die Studie AWARD-4 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Überlegenheit gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[22]. Angaben zum zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte sind beschränkt auf Angaben zu den Zeitpunkten 0, 26 und 52 Wochen. Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten des Behandlung mit Dulaglutid (Mittelwertdifferenz = -0,25; %-KI [-0,42; -0,07], p <0,005). Aus der Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert von < 6,5 bzw. < 7 (zu Woche 52 im 1,5 mg Dulaglutid-Behandlungsarm: 36,7 % bzw. 58,5 % vs. im Insulin glargin-Behandlungsarm: 30,4 % bzw. 49,3 %) ergeben sich keine Hinweise darauf, dass sich die Blutzuckersenkung zwischen dem Dulaglutid-Behandlungsarm und dem Insulin-Behandlungsarm deutlich unterscheidet.

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

Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)

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

[22] EPAR Trulicity, Seite 79, Stand September 2014.

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

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

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

Schwere Hypoglykämien

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts,

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

Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Appetitlosigkeit und Erbrechen

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Dyspepsie sowie Erbrechen* berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit (RR = 7,63; 95 %-KI [4,02; 14,45]; p < 0,001), Diarrhö (RR = 2,79 [1,67; 4,66]; p = < 0,001), Erbrechen (RR = 7,22 [2,88; 18,15]; p < 0,001), Dyspepsie (RR = 27,09 [3,71; 198,07]; p < 0,001) sowie Appetitlosigkeit (RR = 55,19 [3,38; 900,51]; p = 0,001) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem langwirksamen Insulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin jeweils in der Kombination mit oder ohne Metformin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-4 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt[23].

[23] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBDD_Studienbericht, Zeitpunkt 52 Wochen.

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

Auch gemäß Fachinformation waren die Ereignisse typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant. In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse währen der ersten 2 - 3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab[19].

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

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

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

Pankreatitis

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

Reaktionen an der Injektionsstelle

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

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

Fazit:

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

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

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

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

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

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

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

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

Detaillierte Angaben zum zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte während der Studie liegen nicht vor. Es sind lediglich Angaben zu den Zeitpunkten 0, 26 und 52 Wochen vorhanden. Aus der Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert von < 6,5 bzw. < 7 (zu Woche 52 im 1,5 mg Dulaglutid-Behandlungsarm: 36,7 % bzw. 58,5 % vs. im Insulin glargin-Behandlungsarm: 30,4 % bzw. 49,3 %) ergeben sich jedoch keine Hinweise darauf, dass

sich die Blutzuckersenkung zwischen dem Dulaglutid-Behandlungsarm und dem Insulin-Behandlungsarm deutlich unterscheidet. Es ist somit nicht von einer eingeschränkten Interpretierbarkeit der Studienergebnisse (beispielsweise für den Endpunkt Hypoglykämie) auszugehen.

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

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

Fazit:

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

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

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

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

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

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

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie

fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können.

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

Die am 27. März 2015 vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) veröffentlichte Information[24] über eine Aktualisierung der Fach- und Gebrauchsinformation von Metformin hinsichtlich der Kontraindikation bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (Absenkung der Grenze für die Kreatinin-Clearance, ab welcher Metformin kontraindiziert ist, von vormals < 60 ml/min (bzw. eGFR < 60/ 1.73m2) auf jetzt < 45 ml/min (bzw. eGFR < 45 ml/min /1.73m^2)) hat keinen Einfluss auf die Bestimmung der Patientenzahlen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tulicity® (Wirkstoff: Dulaglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juni 2015):

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

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

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

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

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

2.4 Therapiekosten

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

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende

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

Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

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

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

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3 000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1 000 mg Metformin/ Tablette zu Grunde gelegt.

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

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

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt[25, 26]. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Gemäß Fachinformation[27] liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Köpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Kosten:

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

[25] J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (3): 20–24.
[26] Fachinformation Insuman Rapid, Stand: Dezember 2013.
[27] Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Dezember 2013.

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

Für die Kombination Dulaglutid mit Insulin wurde bei den Kosten für die Insulintherapie die Kosten für Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt. Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt. Im Falle einer Kombination von Dulaglutid mit Insulin können ggf. abweichende Kosten entstehen aufgrund des geringeren Insulinbedarfs. Eine Quantifizierung der ggf. erfolgten Reduzierung des Insulinbedarfs ist nicht möglich und wird in der Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

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

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 26. September 2014 fand eine Überprüfung der durch den G-

BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 5. Januar 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 2. Februar 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Dulaglutid ist der 1. Februar 2015.

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juni 2015 statt.

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

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Oktober 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Dezember 2014	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2014	Bestätigung/Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	2. Juni 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Juni 2015 30. Juni 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juli 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juli 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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 – Dulaglutid

Vom 16. Juli 2015

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

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

Dulaglutid

Beschluss vom: 16. Juli 2015
In Kraft getreten am: 16. Juli 2015
BAnz AT 11.09.2015 B1

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

Monotherapie

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

Kombinationstherapie

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin[2]:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

Adjustierter indirekter Vergleich[3]

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

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

Endpunktkategorie Endpunkt	**Intervention** **Dulaglutid + Metformin bzw.** **Glimepirid + Metformin**		**Brückenkomparator** **Sitagliptin + Metformin**		**Intervention vs. Kontrolle** **Dulaglutid + Metformin vs.** **Glimepirid + Metformin**
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					
Nebenwirkungen					
UE					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5	304	260 (85,5)	315	243 (77,1)	
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3	307	248[d] (80,8)	302	228[d] (75,5)	
SUE					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5[e]	304	36 (11,8)	315	32 (10,2)	1,17 [0,74; 1,83] 0,503
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3[e]	307	29 (9,4)	302	27 (8,9)	1,06 [0,64; 1,74] 0,829
Adjustierter indirekter Vergleich[a] Dulaglutid vs. Glimepirid					1,10 [0,56; 2,16] 0,774
Abbruch wegen UE					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5[f]	304	63 (20,7)	315	65 (20,6)	0,99 [0,73; 1,34] 0,947
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3[f]	307	14 (4,6)	302	11 (3,6)	1,25 [0,58; 2,71] 0,568
Adjustierter indirekter Vergleich[a] Dulaglutid vs. Glimepirid					0,79 [0,34; 1,82] 0,579
Schwere Hypoglykämien					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5	304	0 (0)	315	0 (0)	n. b.
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3	307	0 (0)	302	0 (0)	n. b.
Adjustierter indirekter Vergleich[a] Dulaglutid vs. Glimepirid					n. b.
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 54 mg/dl)					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					

Endpunktkategorie Endpunkt	**Intervention** **Dulaglutid + Metformin bzw.** **Glimepirid + Metformin**		**Brückenkomparator** **Sitagliptin + Metformin**		**Intervention vs. Kontrolle** **Dulaglutid + Metformin vs.** **Glimepirid + Metformin**
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5	304	33 (10,9)	315	18 (5,7)	1,90 [1,09; 3,30] 0,020
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3	307	55 (17,9)	302	5 (1,7)	10,82 [4,39; 26,66] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich[a] Dulaglutid vs. Glimepirid					0,18 [0,06; 0,51] 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5	304	139 (45,7)	315	94 (29,8)	1,53 [1,24; 1,89][d] < 0,001[g]
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3	307	85 (27,7)	302	75 (24,8)	1,11 [0,85; 1,46][d] 0,474[g]
Adjustierter indirekter Vergleich[a,d] Dulaglutid vs. Glimepirid					1,37 [0,98; 1,93] 0,066
Übelkeit					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5	304	53 (17,4)	315	21 (6,7)	2,62 [1,62; 4,23] < 0,001
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3	307	16[d] (5,2)	302	19[d] (6,3)	0,79 [0,42; 1,49] 0,461
Adjustierter indirekter Vergleich[a] Dulaglutid vs. Glimepirid					3,32 [1,50; 7,38] 0,003
Diarrhö					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5	304	49 (16,1)	315	18 (5,7)	2,82 [1,68; 4,73] < 0,001
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3	307	24[d] (7,8)	302	26[d] (8,6)	0,91 [0,53; 1,55] 0,722
Adjustierter indirekter Vergleich[a] Dulaglutid vs. Glimepirid					3,11 [1,48; 6,52] 0,003
Erbrechen					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5	304	41 (13,5)	315	11 (3,5)	3,86 [2,02; 7,37][d] <0,001[g]
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3	307	11[d] (3,6)	302	13[d] (4,3)	0,83 [0,38; 1,83][d] 0,666[g]
Adjustierter indirekter Vergleich[a,d] Dulaglutid vs. Glimepirid					4,64 [1,68; 12,85] 0,003

Endpunktkategorie Endpunkt	**Intervention** **Dulaglutid + Metformin bzw.** **Glimepirid + Metformin**		**Brückenkomparator** **Sitagliptin + Metformin**		**Intervention vs. Kontrolle** **Dulaglutid + Metformin vs.** **Glimepirid + Metformin**
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Pankreatitis					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5	304	0 (0)	315	2 (0,6)	0,14 [0,01; 2,24] 0,499[h]
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3[i]	307	0 (0)	302	0 (0)	n. b.
Adjustierter indirekter Vergleich[a] Dulaglutid vs. Glimepirid					n. b.
Reaktionen an der Injektionsstelle					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5	304	4 (1,3)	315	3 (1,0)	1,38 [0,31; 6,12][d] 0,694[g]
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3	307	24 (7,8)	302	19 (6,3)	1,24 [0,70; 2,22][d] 0,497[g]
Adjustierter indirekter Vergleich[a,d] Dulaglutid vs. Glimepirid					1,11 [0,23; 5,50] 0,897
HbA1c-Veränderungen[4]					
	N	Änderung Studienende MW (SE)	N	Änderung Studienende MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5[5]	301	-0,99 (0,06)	311	-0,32 (0,06)	-0,67 [-0,84; -0,50] <0,001
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3[6]	299	-0,36 (0,064)	297	-0,28 (0,065)	-0,08 [-0,26; 0,10] 0,380
Adjustierter indirekter Vergleich[a] Dulaglutid vs. Glimepirid					-0,59 [-0,84; -0,34] <0,001

a: Indirekter Vergleich nach Bucher (Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691).
b: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
c: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.
d: Eigene Berechnung des IQWiG.
e: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. In beiden Studien traten keine schweren Hypoglykämien auf.

[4] Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers: Veränderung des HbA1c-Wertes zum Ausgangswert bis zum Zeitpunkt 104 Wochen.
[5] HbA1c-Ausgangswert in beiden Behandlungsarmen: MW: 8,1 %; SD: 1,1 %.
[6] HbA1c-Ausgangswert in beiden Behandlungsarmen: MW: 8,1 %; SD: 0,8 %.

Endpunktkategorie Endpunkt	**Intervention** **Dulaglutid + Metformin bzw.** **Glimepirid + Metformin**		**Brückenkomparator** **Sitagliptin + Metformin**		**Intervention vs. Kontrolle** **Dulaglutid + Metformin vs.** **Glimepirid + Metformin**
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert

f: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. Bei der Studie AWARD-5 brach kein Patient in der Gesamtpopulation die Therapie wegen Hypoglykämien ab. Für die Studie HARMONY 3 liegen keine entsprechenden Daten vor, jedoch traten keine schweren Hypoglykämien auf.

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

h: Peto OR.

i: In der Studie HARMONY 3 gab es zwei Verdachtsfälle für Pankreatitis unter Glimepirid, die aber im Adjudizierungsverfahren nicht bestätigt wurden.

Abkürzungen: ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

Studie AWARD-4[7]

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

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

≤ 70 mg/dl)					
Endpunktkategorie Endpunkt	**Intervention** **Dulaglutid + Insulin lispro +/- Metformin**		**Kontrolle** **Insulin glargin + Insulin lispro +/- Metformin**		**Intervention vs. Kontrolle** RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Nebenwirkungen (Fortsetzung)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	295	142 (48,1)	296	54 (18,2)	2,64 [2,02; 3,45][d] < 0,001[j]
Übelkeit	295	76 (25,8)	296	10 (3,4)	7,63 [4,02; 14,45][d] < 0,001[j]
Diarrhö	295	50 (16,9)	296	18 (6,1)	2,79 [1,67; 4,66][d] < 0,001[j]
Erbrechen	295	36 (12,2)	296	5 (1,7)	7,22 [2,88; 18,15][d] < 0,001[j]
Dyspepsie	295	27 (9,2)	296	1 (0,3)	27,09 [3,71; 198,07][d] < 0,001[j]
Appetitlosigkeit	295	27 (9,2)	296	0 (0)	55,19 [3,38; 900,51][m] < 0,001[j]
Pankreatitis	295	0 (0)	296	0 (0)	n. b.
Reaktionen an der Injektionsstelle	295	1 (0,3)	296	0 (0)	3,01 [0,12; 73,59][m] 0,349[j]
HbA1c-Veränderungen[8],[9]					
	N	Änderung Studienende MW (SE)	N	Änderung Studienende MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert
	273	-1,48 (0,08)	276	-1,23 (0,08)	-0,25 [-0,42; -0,07][d] 0,005

a: Peto OR
b: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
c: Daten zur kardiovaskulären Morbidität sowie zu weiteren mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen sind für die Bewertung eines Zusatznutzens nicht verwertbar bzw. liegen nicht vor. Für den Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität werden nur die Ereignisraten dargestellt.
d: Eigene Berechnung des IQWiG.
e: Änderung am Studienende berechnet mittels eines ANCOVA-Modells mit LOCF zur Differenz der Änderungen zu Studienbeginn zwischen den Therapiearmen, adjustiert für Wert zu Studienbeginn, Land und Metforminbehandlung.
f: MMRM-Auswertung der ITT-Population.
g: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. Aus den vorliegenden Unterlagen zur Studie ergibt sich kein Anzeichen dafür, dass das Ergebnis unter Einbeziehung der Ereignisse zu Hypoglykämien

[8] Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers: Veränderung des HbA1c-Wertes zum Ausgangswert bis zum Zeitpunkt 52 Wochen.
[9] HbA1c-Ausgangswerte: Dulaglutidarm: MW: 8,46 % SD: 1,08 %; Kontrollarm: 8,53 % SD: 1,03 %

unterschiedlich war.
h: Ergebnisse bis Woche 52.
i: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. Beim Endpunkt Abbrüche wegen UE brachen 0 vs. 1 Patienten im Dulaglutid- bzw. Insulin glargin-Behandlungsarm die Therapie wegen Hypoglykämien ab. Nach Abzug dieser Patienten mit Ereignis ergibt sich der Effekt RR 3,89 [1,82; 8,32][f]; p=<0,001[g].
j: Eigene Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574).
k: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien waren aus den vorliegenden Operationalisierungen nicht ableitbar.
l: Ergebnisse bis Woche 52, ohne Berücksichtigung der Beobachtungen nach der Notfallmedikation.
m:eigene Berechnung des IQWiG, RR mit 0,5-Korrektur.

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

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

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

ca. 522 500 Patienten

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

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin:

ca. 634 500 Patienten

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

ca. 36 000 Patienten (Zweifachkombination mit einem Sulfonylharnstoff)

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

ca. 62 500 Patienten

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

ca. 450 000 - 650 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

4. Therapiekosten

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

Behandlungsdauer:

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

[10] Subkutane Applikation.

Verbrauch:

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

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

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

[11] Jeweils größte Packung.
[12] Der Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1,75 - 10,5 mg.
[13] Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Dosis von Dulaglutid 0,75 mg in der Monotherapie sowie 1,5 mg in der Kombinationstherapie jeweils einmal wöchentlich.
[14] Rabatt nach § 130 SGB V.
[15] Rabatt nach § 130a SGB V.
[16] Festbetrag.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Glimepirid	29,67 - 152,29 €

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

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

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

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

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

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

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

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

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

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

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

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

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Behandlungsdauer:

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

[22] Als Beispiel für eine Kombination mit Insulin wird exemplarisch die Kombination mit NPH-Insulin dargestellt.
[23] Als Beispiel für ein zusätzliches orales Antidiabetikum ist exemplarisch Metformin genannt.
[24] Schnell wirkendes Humaninsulin.
[25] Zu den Hauptmahlzeiten.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behand-lungen pro Pati-ent pro Jahr	Behandlungs-dauer je Behand-lung (Tage)	Behandlungs-tage pro Pati-ent pro Jahr
Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)[24]	kontinuierlich, 3 x täglich[25]	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)[24]	kontinuierlich, 3 x täglich[25]	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

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

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

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

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

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

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen[27]:

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

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

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

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

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

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

Berlin, den 16. Juli 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Freitag, 11. September 2015
BAnz AT 11.09.2015 B1

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) Dulaglutid

Vom 16. Juli 2015

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

I.

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

Dulaglutid

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

Monotherapie

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

Kombinationstherapie

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin[2]:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

Adjustierter indirekter Vergleich[3]

	Intervention Dulaglutid + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin		Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin		Intervention vs. Kontrolle Dulaglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin
Endpunktkategorie Endpunkt	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5	304	1 (0,3)	315	2 (0,6)	0,52 [0,05; 5,68] > 0,999
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3	307	3 (1,0)	302	1 (0,3)	2,95 [0,31; 28,21] 0,624
Adjustierter indirekter Vergleich[a] Dulaglutid vs. Glimepirid					0,18 [0,01; 4,72] 0,300
Morbidität					
Mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					

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

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

Endpunktkategorie	Intervention Dulaglutid + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin		Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin		Intervention vs. Kontrolle Dulaglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin
Körpergewicht					
Körpergewicht	N[b]	Änderung Studienende MW[c] (SE) in kg	N[b]	Änderung Studienende MW[c] (SE) in kg	MWD [95 %-KI] p-Wert
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5	303	–2,88 (0,25)	314	–1,75 (0,25)	–1,14 [–1,78; –0,49] < 0,001
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3	302	1,17 (0,24)	300	–0,86 (0,24)	2,03 [1,37; 2,69] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich[a] Dulaglutid vs. Glimepirid					–3,17 [–4,09; –2,25] < 0,001
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					
Nebenwirkungen					
UE					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5	304	260 (85,5)	315	243 (77,1)	
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3	307	248[d] (80,8)	302	228[d] (75,5)	
SUE					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5[e]	304	36 (11,8)	315	32 (10,2)	1,17 [0,74; 1,83] 0,503
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3[e]	307	29 (9,4)	302	27 (8,9)	1,06 [0,64; 1,74] 0,829
Adjustierter indirekter Vergleich[a] Dulaglutid vs. Glimepirid					1,10 [0,56; 2,16] 0,774
Abbruch wegen UE					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5[f]	304	63 (20,7)	315	65 (20,6)	0,99 [0,73; 1,34] 0,947
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3[f]	307	14 (4,6)	302	11 (3,6)	1,25 [0,58; 2,71] 0,568
Adjustierter indirekter Vergleich[a] Dulaglutid vs. Glimepirid					0,79 [0,34;1,82] 0,579
Schwere Hypoglykämien					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5	304	0 (0)	315	0 (0)	n. b.
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3	307	0 (0)	302	0 (0)	n. b.
Adjustierter indirekter Vergleich[a] Dulaglutid vs. Glimepirid					n. b.
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 54 mg/dl)					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5	304	33 (10,9)	315	18 (5,7)	1,90 [1,09; 3,30] 0,020

Endpunktkategorie	Intervention Dulaglutid + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin		Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin		Intervention vs. Kontrolle Dulaglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3	307	55 (17,9)	302	5 (1,7)	10,82 [4,39; 26,66] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich[a] Dulaglutid vs. Glimepirid					0,18 [0,06; 0,51] 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5	304	139 (45,7)	315	94 (29,8)	1,53 [1,24; 1,89][d] < 0,001[g]
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3	307	85 (27,7)	302	75 (24,8)	1,11 [0,85; 1,46][d] 0,474[g]
Adjustierter indirekter Vergleich[a, d] Dulaglutid vs. Glimepirid					1,37 [0,98; 1,93] 0,066
Übelkeit					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5	304	53 (17,4)	315	21 (6,7)	2,62 [1,62; 4,23] < 0,001
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3	307	16[d] (5,2)	302	19[d] (6,3)	0,79 [0,42; 1,49] 0,461
Adjustierter indirekter Vergleich[a] Dulaglutid vs. Glimepirid					3,32 [1,50; 7,38] 0,003
Diarrhö					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5	304	49 (16,1)	315	18 (5,7)	2,82 [1,68; 4,73] < 0,001
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3	307	24[d] (7,8)	302	26[d] (8,6)	0,91 [0,53; 1,55] 0,722
Adjustierter indirekter Vergleich[a] Dulaglutid vs. Glimepirid					3,11 [1,48; 6,52] 0,003
Erbrechen					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5	304	41 (13,5)	315	11 (3,5)	3,86 [2,02; 7,37][d] < 0,001[g]
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3	307	11[d] (3,6)	302	13[d] (4,3)	0,83 [0,38; 1,83][d] 0,666[g]
Adjustierter indirekter Vergleich[a, d] Dulaglutid vs. Glimepirid					4,64 [1,68; 12,85] 0,003
Pankreatitis					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5	304	0 (0)	315	2 (0,6)	0,14 [0,01; 2,24] 0,499[h]
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3[i]	307	0 (0)	302	0 (0)	n. b.
Adjustierter indirekter Vergleich[a] Dulaglutid vs. Glimepirid					n. b.
Reaktionen an der Injektionsstelle					
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5	304	4 (1,3)	315	3 (1,0)	1,38 [0,31; 6,12][d] 0,694[g]
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3	307	24 (7,8)	302	19 (6,3)	1,24 [0,70; 2,22][d] 0,497[g]
Adjustierter indirekter Vergleich[a, d] Dulaglutid vs. Glimepirid					1,11 [0,23; 5,50] 0,897

Endpunktkategorie	Intervention Dulaglutid + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin		Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin		Intervention vs. Kontrolle Dulaglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin
HbA1c-Veränderungen[4]					
	N	Änderung Studienende MW (SE)	N	Änderung Studienende MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert
Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5[5]	301	–0,99 (0,06)	311	–0,32 (0,06)	–0,67 [–0,84; –0,50] < 0,001
Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3[6]	299	–0,36 (0,064)	297	–0,28 (0,065)	–0,08 [–0,26; 0,10] 0,380
Adjustierter indirekter Vergleich[a] Dulaglutid vs. Glimepirid					–0,59 [–0,84; –0,34] < 0,001

[a] Indirekter Vergleich nach Bucher (Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691).

[b] Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

[c] Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.

[d] Eigene Berechnung des IQWiG.

[e] Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. In beiden Studien traten keine schweren Hypoglykämien auf.

[f] Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. Bei der Studie AWARD-5 brach kein Patient in der Gesamtpopulation die Therapie wegen Hypoglykämien ab. Für die Studie HARMONY 3 liegen keine entsprechenden Daten vor, jedoch traten keine schweren Hypoglykämien auf.

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

[h] Peto OR.

[i] In der Studie HARMONY 3 gab es zwei Verdachtsfälle für Pankreatitis unter Glimepirid, die aber im Adjudizierungsverfahren nicht bestätigt wurden.

Abkürzungen: ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

Studie AWARD-4[7]

Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention Dulaglutid + Insulin lispro +/– Metformin		Kontrolle Insulin glargin + Insulin lispro +/– Metformin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	295	1 (0,3)	296	3 (1,0)	0,37 [0,05; 2,62] 0,624[a]
Morbidität					
Kardiovaskuläre Morbidität[c]	295	5 (1,7)	296	12 (4,1)	
	N[b]	Änderung Studienende MW (SE) in kg	N[b]	Änderung Studienende MW (SE) in kg	MWD [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	279	–0,46[e] (1,01)	282	–0,18[e] (1,01)	–0,28 [–3,08; 2,52][d] 0,815
Körpergewicht	225	0,34[f] (0,32)	232	3,65[f] (0,31)	–3,31 [–4,17; –2,45] < 0,001

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

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

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

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

Endpunktkategorie	Intervention Dulaglutid + Insulin lispro +/– Metformin		Kontrolle Insulin glargin + Insulin lispro +/– Metformin		Intervention vs. Kontrolle
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					
Nebenwirkungen					
UE	295	223 (75,6)	296	211 (71,3)	
SUE[a, h]	295	27 (9,2)	296	54 (18,2)	0,50 [0,33; 0,77] 0,001
Abbruch wegen UE[h, i]	295	31 (10,5)	296	9 (3,0)	3,46 [1,67; 7,13][d] < 0,001[l]
schwere Hypoglykämien[k]	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.				
symptomatische Hypoglykämien[l] (Blutzucker < 54 mg/dl)	295	198 (68,0)	296	204 (69,2)	0,98 [0,88; 1,10] 0,772
symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	295	237 (80,3)	296	247 (83,4)	0,96 [0,89; 1,04][d] 0,391[l]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	295	142 (48,1)	296	54 (18,2)	2,64 [2,02; 3,45][d] < 0,001[l]
Übelkeit	295	76 (25,8)	296	10 (3,4)	7,63 [4,02; 14,45][d] < 0,001[l]
Diarrhö	295	50 (16,9)	296	18 (6,1)	2,79 [1,67; 4,66][d] < 0,001[l]
Erbrechen	295	36 (12,2)	296	5 (1,7)	7,22 [2,88; 18,15][d] < 0,001[l]
Dyspepsie	295	27 (9,2)	296	1 (0,3)	27,09 [3,71; 198,07][d] < 0,001[l]
Appetitlosigkeit	295	27 (9,2)	296	0 (0)	55,19 [3,38; 900,51][m] < 0,001[l]
Pankreatitis	295	0 (0)	296	0 (0)	n. b.
Reaktionen an der Injektionsstelle	295	1 (0,3)	296	0 (0)	3,01 [0,12; 73,59][m] 0,349[j]
HbA1c-Veränderungen[g, g]					
	N	Änderung Studienende MW (SE)	N	Änderung Studienende MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert
	273	–1,48 (0,08)	276	–1,23 (0,08)	–0,25 [–0,42; –0,07][d] 0,005

[a] Peto OR.

[b] Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

[c] Daten zur kardiovaskulären Morbidität sowie zu weiteren mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen sind für die Bewertung eines Zusatznutzens nicht verwertbar bzw. liegen nicht vor. Für den Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität werden nur die Ereignisraten dargestellt.

[d] Eigene Berechnung des IQWiG.

[e] Änderung am Studienende berechnet mittels eines ANCOVA-Modells mit LOCF zur Differenz der Änderungen zu Studienbeginn zwischen den Therapiearmen, adjustiert für Wert zu Studienbeginn, Land und Metforminbehandlung.

[f] MMRM-Auswertung der ITT-Population.

[g] Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. Aus den vorliegenden Unterlagen zur Studie ergibt sich kein Anzeichen dafür, dass das Ergebnis unter Einbeziehung der Ereignisse zu Hypoglykämien unterschiedlich war.

[h] Ergebnisse bis Woche 52.

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

[g] HbA1c-Ausgangswerte: Dulaglutidarm: MW: 8,46 % SD: 1,08 %; Kontrollarm: 8,53 % SD: 1,03 %.

[i] Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. Beim Endpunkt Abbrüche wegen UE brachen 0 vs. 1 Patienten im Dulaglutid- bzw. Insulin glargin-Behandlungsarm die Therapie wegen Hypoglykämien ab. Nach Abzug dieser Patienten mit Ereignis ergibt sich der Effekt RR 3,89 [1,82; 8,32][j]; p=<0,001[g].

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

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

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

[m] Eigene Berechnung des IQWiG, RR mit 0,5-Korrektur.

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

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

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

ca. 522 500 Patienten

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

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin:

ca. 634 500 Patienten

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

ca. 36 000 Patienten (Zweifachkombination mit einem Sulfonylharnstoff)

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

ca. 62 500 Patienten

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

ca. 450 000 – 650 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

4. Therapiekosten

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid)				
Dulaglutid	kontinuierlich, 1 x wöchentlich[10]	kontinuierlich	1	52

[10] Subkutane Applikation.

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

Verbrauch:

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

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

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

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

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit Metformin)				

[11] Jeweils größte Packung.
[12] Der Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg.
[13] Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Dosis von Dulaglutid 0,75 mg in der Monotherapie sowie 1,5 mg in der Kombinationstherapie jeweils einmal wöchentlich.
[14] Rabatt nach § 130 SGB V.
[15] Rabatt nach § 130a SGB V.
[16] Festbetrag.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Dulaglutid	kontinuierlich, 1 x wöchentlich[10]	kontinuierlich	1	52
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))				
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung[11]	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit Metformin)			
Dulaglutid	1,5 mg	12 Pens	52 Pens
Metformin[17]	1 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))			
Glibenclamid[12] oder	3,5 mg	180 Tabletten	182,5 – 1 095 Tabletten
Glimepirid	1 – 6 mg	180 Tabletten	365 Tabletten
Metformin[17]	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 (Dulaglutid in Kombination mit Metformin)		
Dulaglutid 1,5 mg	481,31 €	453,50 € [1,77 €[14]; 26,04 €[15]]
Metformin[16]	18,78 €	16,39 € [1,77 €[14]; 0,62 €[15]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))		
Glibenclamid[16] oder	14,93 €	12,85 € [1,77 €[14]; 0,31 €[15]]
Glimepirid[16]	16,87 – 82,53 €	14,63 – 75,10 € [1,77 €[14]; 0,47 – 5,66 €[15]]
Metformin[16]	18,78 €	16,39 € [1,77 €[14]; 0,62 €[15]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit Metformin)	
Dulaglutid + Metformin	1 998,41 – 2 064,88 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Glibenclamid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	46,27 – 177,88 € 62,91 – 252,00 €

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))		
Glibenclamid[16] oder Glimepirid[16]	14,93 € 16,87 – 82,53 €	12,85 € [1,77 €[14]; 0,31 €[15]] 14,63 – 75,10 € [1,77 €[14]; 0,47 – 5,66 €[15]]
Metformin[16]	18,78 €	16,39 € [1,77 €[14]; 0,62 €[15]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

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

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln)[19]				
Dulaglutid	kontinuierlich, 1 x wöchentlich[10]	kontinuierlich	1	52
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	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)	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung[11]	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln)[19]			
Dulaglutid	1,5 mg	12 Pens	52 Pens
Glibenclamid[12] oder Glimepirid	3,5 mg 1 – 6 mg	180 Tabletten 180 Tabletten	182,5 – 1 095 Tabletten 365 Tabletten
Metformin[17]	1 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin; gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
Humaninsulin (NPH-Insulin)[20]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 924,75 – 27 849,50 I.E.
Metformin	1 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[20]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 924,75 – 27 849,50 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

Jahrestherapiekosten:

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

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dulaglutid als Kombinationstherapie mit Insulin[22] (mit oder ohne orales Antidiabetikum)[23]				
Dulaglutid	kontinuierlich, 1 x wöchentlich[10]	kontinuierlich	1	52
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Dulaglutid als Kombinationstherapie mit einem kurzwirksamen Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)[23]				
Dulaglutid	kontinuierlich, 1 x wöchentlich[10]	kontinuierlich	1	52
Humaninsulin (Bolusinsulin)[24]	kontinuierlich, 3 x täglich[25]	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

[21] Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. Juni 2015.
[22] Als Beispiel für eine Kombination mit Insulin wird exemplarisch die Kombination mit NPH-Insulin dargestellt.
[23] Als Beispiel für ein zusätzliches orales Antidiabetikum ist exemplarisch Metformin genannt.
[24] Schnell wirkendes Humaninsulin.
[25] Zu den Hauptmahlzeiten.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
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)[20]	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit Metformin, gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)[24]	kontinuierlich, 3 x täglich[25]	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)[24]	kontinuierlich, 3 x täglich[25]	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

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

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

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

[28] 40 – 60 % des Insulin-Tagesbedarfs werden in der Regel über Basalinsulin gedeckt; der restliche Bedarf über Bolusinsulin; durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1 I.E./kg KG; Bezug: 76,3 kg KG („Mikrozensus 2013").

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit Metformin, gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[16]	89,64 €	81,65 € [1,77 €[14]; 6,22 €[15]]
Humaninsulin (Bolusinsulin)[16]	89,64 €	81,65 € [1,77 €[14]; 6,22 €[15]]
Metformin[16]	18,78 €	16,39 € [1,77 €[14]; 0,62 €[15]]
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[16]	89,64 €	81,65 € [1,77 €[14]; 6,22 €[15]]
Humaninsulin (Bolusinsulin)[16]	89,64 €	81,65 € [1,77 €[14]; 6,22 €[15]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen[27]:

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

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dulaglutid als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)[23]	
Dulaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) oder	2 344,16 – 2 723,14 €
Dulaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	2 377,40 – 2 822,85 €
Dulaglutid als Kombinationstherapie mit einem kurzwirksamen Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)[23]	
Dulaglutid + Humaninsulin (Bolusinsulin)[24] oder	2 344,16 – 2 723,14 €
Dulaglutid + Humaninsulin (Bolusinsulin)[24] + Metformin	2 377,40 – 2 822,85 €
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 €
Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit Metformin, gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin[24]) + Metformin	412,22 – 857,68 €

[27] Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen fallen nur im Falle einer 1 – 2-mal täglichen Gabe von NPH-Insulin (zusätzlich zur Gabe von Bolusinsulin) gegenüber der Gabe von Dulaglutid (zusätzlich zur Gabe von Bolusinsulin) an, da die Gabe von Dulaglutid keine separaten Einmalnadeln erfordert.
[28] Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. Juni 2015.
[29] Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin) plus Metformin (gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin).

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

II.

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

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

Berlin, den 16. Juli 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. Februar 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Dulaglutid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Mai 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter 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:

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 Ärztegesellschaften 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 /
- Dulaglutid

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dulaglutid

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dulaglutid
- **Handelsname:** Trulicity®
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus Typ 2 (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 04.05.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 26.05.2015
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-02-01-D-154)

- Modul 1 (615.5 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-768/2015-01-30_Modul1_Dulaglutid.pdf)
- Modul 2 (463.5 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-769/2015-01-30_Modul2_Dulaglutid.pdf)
- Modul 3A (811.0 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-770/2015-01-30_Modul3A_Dulaglutid.pdf)
- Modul 3B (831.5 kB, PDF)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-771/2015-01-30_Modul3B_Dulaglutid.pdf)

- Modul 3C (1.1 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-772/2015-01-30_Modul3C_Dulaglutid.pdf)
- Modul 3D (1.1 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-773/2015-01-30_Modul3D_Dulaglutid.pdf)
- Modul 4A (2.2 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-774/2015-01-30_Modul4A_Dulaglutid.pdf)
- Modul 4B (5.6 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-775/2015-01-30_Modul4B_Dulaglutid.pdf)
- Modul 4C (3.6 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-776/2015-01-30_Modul4C_Dulaglutid.pdf)
- Modul 4D (4.3 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-777/2015-01-30_Modul4D_Dulaglutid.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1.4 MB, PDF) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-157/2015-04-29_Information-zur-zVT_Dulaglutid.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dulaglutid (Trulicity®)

Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als:

- Monotherapie

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

- Kombinationstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- in der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung alleine nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist:
  Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
- in der Zweifachkombinationstherapie mit einem oralen Antidiabetikum, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:
  Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
  (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als

Therapieoption einzusetzen.)

- in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 oralen Antidiabetika, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:
  Metformin + Humaninsulin
  (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)
- in Kombination mit Insulin, mit oder ohne orales Antidiabetikum, wenn Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum), zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:
  Metformin + Humaninsulin
  (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Stand der Information: November 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 04.05.2015 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (1.1 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-778/2015-04-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Dulaglutid.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 26.05.2015
- Mündliche Anhörung: 08.06.2015

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an 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 - Dulaglutid - 2015-02-01-D-154*

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_AnlIII_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 **26.05.2015** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dulaglutid - 2015-02-01-D-154*) 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 08.06.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.06.2015 unter 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 Juli 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.06.2015 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 02.06.2015

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

[1] Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	26.05.2015
MSD SHARP & DOHME GMBH	12.05.2015
Forschergruppe Diabetes e.V. des Helmholtz-Zentrum, München	19.05.2015
Bundesverband niedergelassener Diabetologen e.V. (BVND)	21.05.2015
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	21.05.2015
Dr. Tobias Wiesner (MVZ Stoffwechselmedizin Leipzig)	25.05.2015
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	26.05.2015
Novo Nordisk Pharma GmbH	26.05.2015
Novartis Pharma GmbH	26.05.2015

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Lilly Deutschland GmbH	Jung, Fr. Dr.
Lilly Deutschland GmbH	Nicolay, Fr. Dr.
Lilly Deutschland GmbH	Kretschmer, Fr. Prof. Dr.
Lilly Deutschland GmbH	Beck, Fr.
MSD SHARP & DOHME GMBH	Bartmus, Hr. Dr.
MSD SHARP & DOHME GMBH	Rex, Fr.
Forschergruppe Diabetes e.V. des Helmholtz-Zentrum, München	Hummel, Hr. PD Dr.
Bundesverband niedergelassener Diabetologen e.V.	Mühlen, Hr. Dr.
Deutsche Diabetes Gesellschaft	Hamann, Hr. Prof. Dr.
Deutsche Diabetes Gesellschaft	Bitzer, Fr.
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Rasch, Hr. Dr.
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Werner, Hr. Dr.
Novartis Pharma GmbH	Klebs, Hr. Dr.
Novartis Pharma GmbH	Idris, Fr.

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Jung, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Nicolay, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kretschmer, Fr. Prof. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Beck, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Bartmus, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rex, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Forschergruppe Diabetes e.V. des Helmholtz-Zentrum, München						
Hummel, Hr. PD Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Bundesverband niedergelassener Diabetologen e.V.						
Mühlen, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Diabetes Gesellschaft						
Hamann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Bitzer, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH						
Klebs, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Idris, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	26.05.15
Stellungnahme zu	Dulaglutid/Trulicity®
Stellungnahme von	*Lilly Deutschland GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gegenstand der Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Dulaglutid/Trulicity® gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Die Nutzenbewertung wurde am 04.05.2015 auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veröffentlicht. Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung für Dulaglutid zusammenfassend zu dem Schluss, dass in der Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin, als Anwendungsgebiet-D) ein *„Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“* besteht. Für das Anwendungsgebiet B der Zweifachkombinationstherapie mit einem oralen Antidiabetikum (OAD) wird durch das IQWiG zwar ein Anhaltspunkt für einen geringfügigen Zusatznutzens anerkannt, dieser würde nach IQWiG durch einen Anhaltspunkt für einen Schaden aufgewogen, sodass insgesamt ein „Zusatznutzen als nicht belegt“ gilt. Für die weiteren Anwendungsgebiete in der Monotherapie und Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD gilt ein Zusatznutzen für das IQWiG ebenfalls als nicht belegt. *Lilly Deutschland GmbH* (nachfolgend „Lilly“ genannt) stimmt in vielen Punkten der Bewertung des IQWiG zu, kommt allerdings in einigen wesentlichen Punkten, insb.im AWG-B und AWG-D, und damit auch in der	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gesamtschau zu einer anderen Einschätzung des Zusatznutzens. (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-778/2015-04-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Dulaglutid.pdf). Die Stellungnahme gliedert sich in 6 Abschnitte. Die nachfolgende Auflistung zeigt den Aufbau der Stellungnahme im Detail: 1. Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme von Lilly 2. Anwendungsgebiet (AWG)-B: Im indirekten Vergleich zeigt Dulaglutid + Metformin einen patientenrelevanten Zusatznutzen in der Reduktion der Hypoglykämien gegenüber der ZVT. 3. AWG-D: Im direkten Vergleich zu einer Insulintherapie zeigt Dulaglutid einen Zusatznutzen durch eine Verringerung der SUE, aber auch durch eine Reduktion der Hypoglykämien bei einer signifikant größeren HbA_{1c}-Reduktion. 4. Unterstützende Evidenz zur Zusatznutzenbewertung aus Patientenpräferenz und gesundheitsbezogener Lebensqualität 5. Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens 6. Weitere spezielle Aspekte:	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6.1. Indirekter Vergleich gegenüber HARMONY 3 (AWG-B) 6.2. Indirekter Vergleich gegenüber LAPTOP (AWG-C) 6.3. Direkte Vergleichsstudie AWARD-4 (AWG-D) 6.4. Lebensqualitätsfragebögen in den Studien 6.5. Patientenzahlen 6.6. Kosten	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1. Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme von Lilly Lilly begrüßt es, dass das IQWiG aus dem selteneren Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einen Zusatznutzen für Dulaglutid ableitet und darüber hinaus einen Vorteil im selteneren Auftreten von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien anerkennt. Es leitet daraus einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination von Dulaglutid 1,5 mg mit Insulin mit oder ohne Metformin ab, sieht jedoch für die anderen drei zugelassenen Indikationsgebiete einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Lilly sieht in Abweichung zu der oben genannten Bewertung des IQWiG für: • das Anwendungsgebiet B einen **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen**	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• das Anwendungsgebiet D einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.** Lillys abweichende Beurteilung stützt sich zusammenfassend auf die nachfolgenden Punkte: • Lilly hält die Herabstufung des vom IQWiG anerkannten Vorteils für Dulaglutid hinsichtlich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien bzw. der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aufgrund von Nachteilen hinsichtlich passagerer, leichter bis mäßiger gastrointestinaler Ereignisse in beiden Anwendungsgebieten (B + D) für nicht gerechtfertigt. • Lilly betrachtet zusätzlich zu dem einen vom IQWiG anerkannten indirekten Vergleich die weiteren vorgelegten Studien als ebenfalls geeignet für einen indirekten Vergleich im AWG-B - im Speziellen sieht Lilly für mindestens eine dieser Studien die Notwendigkeit, den indirekten Vergleich mit dieser Studie zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen. • Lilly ist der Meinung, dass weitere Endpunkte, insbesondere die nächtlichen Hypoglykämien, sowie die kombinierten	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunkte aus erreichten HbA_{1c}-Werten in einem therapeutischen Zielbereich ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme zur Zusatznutzenbewertung im AWG-D geeignet sind. In den folgenden Abschnitten werden die oben aufgeführten Aspekte für das jeweilige AWG näher beschrieben und der IQWiG-Bericht aus Sicht von Lilly kommentiert.	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.4 S.20	**2. AWB-B – Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem OAD** Für die Beurteilung des Zusatznutzens im AWG B – Dulaglutid in Kombination mit Metformin im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) – liegt keine direkt vergleichende Studie vor. Daher stützt sich das Dossier u.a. auf insgesamt vier adjustierte indirekte Vergleiche (1, 2), basierend auf der AWARD-5 Studie (3-7) (Dulaglutid plus Metformin vs. Sitagliptin plus Metformin als Brückenkomparator) und der AWARD-6 Studie (8-10) (Dulaglutid plus Metformin vs. Liraglutid 1,8 mg plus Metformin als Brückenkomparator). Vom IQWiG wurde dieses Vorgehen Lillys im Dossier grundsätzlich akzeptiert und die ausgewählten Studien als grundsätzlich geeignet bewertet, um einen indirekten Vergleich zwischen Dulaglutid und Sulfonylharnstoff (jeweils mit Metformin) durchzuführen. Trotz dieser grundsätzlichen Zustimmung zum Vorgehen be-	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dulaglutid in der Kombination mit Metformin wie folgt bewertet: Für die Zweifachkombination von Dulaglutid mit Metformin, wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, liegt kein Zusatznutzen vor. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer vier indirekte Vergleiche vorgelegt. - Indirekter Vergleich I (Studien H9X-MC-GBCF (AWARD-5, im Folgenden AWARD-5 genannt, Dulaglutid + Metformin) und Arechavaleta 2011 (Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin) - Indirekter Vergleich II (Studien H9X-MC-GBDE (AWARD-6, im Folgenden AWARD-6 genannt, Dulaglutid + Metformin) und LEAD-2 (Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Liraglutid + Metformin) - Indirekter Vergleich III (Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und Nauck 2007/Seck 2010 (Glipizid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin)

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.21 S.46/ 47	rücksichtigt das IQWiG in seiner Dossierbewertung lediglich einen der vier indirekten Vergleiche, nämlich den Vergleich basierend auf AWARD-5 (Dulaglutid) und der Albiglutid-Studie HARMONY 3 (Sulfonylharnstoff) zum Zeitpunkt 104 Wochen (11). Bezogen auf diesen prinzipiell anerkannten indirekten Vergleich kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass sich für die Zweifachkombination kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergibt. Diese Bewertung basiert im Wesentlichen darauf, dass der aufgrund reduzierter Hypoglykämien festgestellte Vorteil für Dulaglutid gegen die unerwünschten gastrointestinalen Ereignisse aufgerechnet wird. Dieser Einschätzung des IQWiG kann Lilly aus folgenden Gründen nicht folgen: 2.1 Der Vorteil einer reduzierten Patientengefährdung durch signifikant weniger Hypoglykämien wird nicht durch vorübergehende, nur bei einem Teil der Patienten auftretende, leichte bis mittelschwere gastrointestinale Beschwerden aufgehoben.	- Indirekter Vergleich IV (Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und GLP 112753 (HARMONY 3, im Folgenden HARMONY 3 genannt, Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin) **Indirekte Vergleiche I, II und III** Der indirekte Vergleich zwischen der Studien AWARD-5 und Arechavaleta 2011 (30 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da zum einen die Daten zu den Nebenwirkungen unvollständig waren und damit keine sachgerechte Gesamtaussage zum Zusatznutzen möglich ist. Zum anderen waren die Studienpopulationen der beiden Studien nicht hinreichend ähnlich. Gemäß der Einschlusskriterien in der Studie AWARD-5 sollte der HbA1c-Ausgangswert zwischen 7 und 9,5 % und in der Studie Arechavaleta 2011 zwischen 6,5 und 9,0 % liegen. Auch nach einer vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Sensitivitätsanalyse für die Studie AWARD-5 mit dem Ziel die Patientenpopulation hinsichtlich des HbA1c-Wertes an die Population der Studie Arechavaleta 2011 anzugleichen, bleiben relevante Unterschiede im mittleren HbA1c-Ausgangswert zwischen den Patientenpopulationen der betreffenden Behandlungsarme bestehen. Entsprechend lag der mittlere HbA1c-Ausgangswert in der Studie AWARD-5 mit 7,8 % oberhalb des Wertes in der Studie Arechavaleta 2011 (7,5 %).

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.33	2.2 Die Ergebnisse aller indirekten Vergleiche zeigen im Vergleich zu Sulfonylharnstoff gleichgerichtet den genannten Vorteil einer Reduktion der Hypoglykämien für Dulaglutid; insbesondere die Studie (Nauck2007/ Seck 2010) (12, 13) sollte in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossen werden. Aus Sicht von Lilly ergibt sich insgesamt auch für die Zweifachkombination von Dulaglutid mit Metformin ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**. Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet: 2.1 <u>Der Vorteil einer reduzierten Patientengefährdung durch signifikant weniger Hypoglykämien wird nicht durch vorübergehende, nur bei einem Teil der Patienten auftretende, leichte bis mittelschwere gastrointestinale Beschwerden aufgehoben.</u> Sowohl aus Sicht des IQWiG als auch des G-BA werden Hypoglykämien als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-778/2015-04-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Dulaglutid.pdf; https://www.g-	Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-6 und LEAD-2 (26 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da einerseits die Populationen der jeweiligen Studien in Bezug auf den Ausgangs-HbA1c-Wert nicht hinreichend ähnlich (Abweichung von 0,3 % zwischen den betreffenden Studienarmen) waren und andererseits auch die Senkung der HbA1c-Werte in den jeweiligen Liraglutidarmen der beiden Studien nicht vergleichbar war (Unterschied von 0,44 %). Weiterhin war in der Studie LEAD-2 nicht sichergestellt, dass die Patienten die für sie maximal tolerierbare Metformindosis erhalten hatten, da die tägliche Metformindosis nur bis maximal 2000 mg auftitriert werden konnte, so dass nicht für alle Patienten davon ausgegangen werden kann, dass diese tatsächlich das Einschlusskriterium „wenn Metformin alleine den Blutzucker nicht ausreichend senkt“ erfüllen. Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 (104 Wochen) wurde zunächst als ungeeignet für die Nutzenbewertung eingestuft, da aufgrund einer bestehenden Unvollständigkeit der Daten zu den Nebenwirkungen keine sachgerechte Gesamtaussage zum Zusatznutzen möglich ist. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten für den indirekten Vergleich III eingereicht. Auch nach Betrachtung der Gesamtheit der vorliegenden Daten ist der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 für die Ableitung des Zusatznutzens von Dulaglutid nicht geeignet, da die Studienpopulationen der

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ba.de/downloads/40-268-3159/2015-03-19_AM-RL-XII_Albiglutid_2014-10-01-D-132_TrG.pdf). Dieser Einschätzung stimmt Lilly zu. In den tragenden Gründen des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Albiglutid begründet der G-BA den Zusatznutzen durch die Vermeidung von nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien (https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3159/2015-03-19_AM-RL-XII_Albiglutid_2014-10-01-D-132_TrG.pdf). Dabei wertet der G-BA die klinische Relevanz der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien deutlich höher als z.B. die unter Albiglutid aufgetretenen Reaktionen an der Einstichstelle. Dies führt den G-BA zu der Schlussfolgerung, dass eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens durch die klinisch deutlich weniger relevanten Nebenwirkungen, Reaktionen an der Einstichstelle, nicht gerechtfertigt sei. Dies entspricht aus der Sicht von Lilly auch der allgemeinen klinischen Einschätzung der Bedeutung von Hypoglykämien (14) und der Empfehlung nationaler und internationaler Fachgesellschaften (14-17), eine Therapie auch hinsichtlich ihres Potenzials der Vermeidung bzw. Reduktion von Hypoglykämien zu be-	beiden Studien nicht hinreichend ähnlich sind. Die Studie AWARD-5 schließt Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 7,0 % und 9,5 % ein, die Studie Nauck 2007/Seck 2010 Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 6,5 % und 10 % ein. Es bestehen zudem relevante Unterschiede im mittleren HbA1c-Ausgangswert: Bei Patienten der AWARD-5 Studie liegen die HbA1c-Ausgangswerte im Mittel bei 8,15 %, bei Patienten der Nauck 2007/Seck 2010-Studie bei 7,65 %. Die eingeschlossenen Patientenpopulationen sind daher insgesamt nicht ausreichend ähnlich. Die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Sensitivitätsanalyse auf Basis einer Anpassung der Einschlusskriterien der AWARD-5-Studie an die der Studie Nauck 2007/Seck 2010 kann keine ausreichende Ähnlichkeit der Populationen herstellen. **Indirekter Vergleich IV** AWARD-5 (Dulaglutid-Studie) Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie (Phase II/III) zum Vergleich von Dulaglutid und Sitagliptin jeweils in der Kombination mit Metformin, die in zwei Stadien unterteilt war. Stadium I diente der Dosisfindung, im Stadium II wurden zwei Behandlungsarme ausgewählt und fortgeführt. Dies waren die Dosierungen 0,75 mg 1 x wöchentlich bzw. 1,5 mg Dulaglutid 1 x wöchentlich. Die Auswahl erfolgte anhand eines prädefinierten Clinical

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.42 S.37	werten. Dem positiven Effekt von Dulaglutid, nicht schwere Hypoglykämien zu reduzieren, stellt das IQWiG unerwünschte Ereignisse gastrointestinaler Art gegenüber, die insgesamt von deutlich geringerer klinischer Relevanz sowie in der Regel vorübergehend sind. Hier werden seitens des IQWiG drei Kategorien „Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen“ als jeweils einzeln zu berücksichtigende, nicht schwere unerwünschte Ereignisse angeführt, so dass im Ergebnis kein Zusatznutzen anerkannt wird. Im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten sind Ereignisse wie Übelkeit und Erbrechen oder auch Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbunden. Die einzelnen Symptome können daher nicht getrennt voneinander und auch nicht als eine jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden. Für jede dieser genannten Subkategorien und auch die übergeordnete Kategorie „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“	utility index (CUI), in den die Veränderungen vom HbA1c-Ausgangswert, des Gewichts, des Pulses und des diastolischen Blutdrucks eingingen. In Stadium II der Studie wurden 972 Patienten im Verhältnis 2:2:2:1 in die ausgewählten Behandlungsarme Dulaglutid (0,75 mg/Woche), Dulaglutid (1,5 mg/Woche), Sitagliptin und Placebo (nach 26 Wochen[1] gefolgt von Sitagliptin) (jeweils in Kombination mit Metformin) randomisiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind 2 der 4 Behandlungsarme relevant (1,5 mg/Woche Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Sitagliptin in Kombination mit Metformin). In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die Metformin oder ein anderes orales Antidiabetikum in der Monotherapie oder eine Kombinationstherapie von Metformin mit einem anderen oralen Antidiabetika erhalten hatten und unter dieser Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten (HbA1c-Wert ≥ 7 % und ≤ 9,5 % zu Beginn der Run-in-Phase). 88,2 % bzw. 86,3 % (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) der Patienten in dieser Studie bekamen bei Studieneinschluss Metformin (als Mono- oder Zweifachkombination). Zudem waren auch Patienten ohne Vorbehandlung mit unzureichender Blutzuckerkontrolle, definiert als HbA1c-Wert ≥ 8 % und ≤ 9,5 % zu Beginn der Run-in-Phase eingeschlossen (Anteil unter 10 %).

[1] Ausgehend vom Beginn der Studie mit Stadium I.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tab. 12; S.42; S.45; Tab.14	wird jeweils die Inzidenz dargestellt, d.h. der Anteil der Patienten, die mindestens ein, aber möglicherweise auch mehrere (≥ 1) solcher Ereignisse berichtet haben. Dies führt dazu, dass ein Patient mit mehreren klinischen Symptomen auch in mehreren Kategorien erscheint und somit die Inzidenz solcher Ereignisse überrepräsentiert wird. Dieser Bewertung durch das IQWiG kann Lilly aus verschiedenen Gründen nicht folgen. Aus Sicht von Lilly sollte in erster Linie die Inzidenz der *System Organ Class* (SOC) „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ als eine übergeordnete Gesamtkategorie betrachtet werden. Dies ist auch deshalb sinnvoll, weil es sich bei den gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen um einen bekannten Klasseneffekt handelt, der für bisher alle GLP-1 Rezeptoragonisten beschrieben wurde (18). Im Rahmen der Studien mit Dulaglutid wurden daher diese Symptome als unerwünschte Ereignisse speziell in der Kategorie „gastrointestinale Ereignisse von besonderem Interesse“ erfasst. Darüber hinaus werden die Beschwerden mit der Hemmung der gastrointestinalen Motilität und zentralnervösen Effekten der Wirkstoffklasse in Zusammenhang gebracht, und werden daher auch aus diesem Grund als ein zusammenhängender Sympto-	Die Studie umfasste nach dem Screening eine Lead-in-Phase mit einer Dauer von bis zu 11 Wochen, eine 104-wöchige Behandlungsphase (Stadium I und II) und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase. Die Patienten mussten vor Randomisierung mindestens 6 Wochen eine stabile Metformin-Dosis von ≥ 1500 mg/Tag erhalten haben, ggf. zusätzliche orale Antidiabetika wurden in der Lead-in-Phase abgesetzt. Die Studie AWARD-5 war darauf ausgelegt, eine Patientenpopulation einzuschließen, die trotz Monotherapie mit Metformin mit einer Dosis ≥ 1500 mg täglich eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweist. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Patienten weitgehend der Zielpopulation des oben genannten Anwendungsgebietes von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin entsprechen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 Behandlungswochen. Die Patienten erhielten je nach Behandlungsarm 1,5 mg/Woche Dulaglutid oder 100 mg/Tag Sitagliptin (sowie zusätzlich jeweils ≥ 1500 mg/Tag Metformin). Eine bedarfsabhängige Eskalation der Studienmedikation war nicht vorgesehen. Eine Notfallmedikation war in dieser Studie nicht erlaubt. Bei persistierenden Hypergly-kämien mit Blutglukosewerten über prädefinierten Grenzwerten mussten die Patienten die Studie abbrechen.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.42	menkomplex bewertet (19, 20). Basierend auf dem vom IQWiG zusätzlich durchgeführten indirekten Vergleich hinsichtlich des Endpunktes „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-778/2015-04-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Dulaglutid.pdf), unter dem die oben genannten Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) zusammengefasst werden, ergibt sich kein signifikanter Unterschied der Inzidenz von Ereignissen aus dieser Kategorie für Dulaglutid im Vergleich zu Sulfonylharnstoff (Glimepirid) und somit auch kein größerer Schaden für Dulaglutid. Hinzu kommt, dass die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse unter Dulaglutid im Allgemeinen nur leicht bis mäßig ausgeprägt waren und in den meisten Fällen nur während der ersten Behandlungswochen berichtet wurden und von kurzer Dauer waren (Studienbericht zur Studie AWARD-5, Table GBCF.14.224; (3); (siehe auch die betreffenden Erläuterungen zum AWG-D). In der Dulaglutid Fachinformation sind die Erkenntnisse aus den klinischen Studien zu gastrointestinalen Nebenwirkungen folgendermaßen zusammengefasst: *„Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in klinischen*	HARMONY 3 (Glimepirid-Studie) Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte doppelblinde vierarmige Zulassungsstudie (Phase III) von Albiglutid mit einer Behandlungsphase von insgesamt 156 Wochen. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag über mindestens 8 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Wert ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine 2-wöchige Screeningphase, eine 4-wöchige Run-in-/Stabilisierungsphase, eine doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase von 156 Wochen sowie eine Nachbeobachtung von 8 Wochen. Eine Interimsanalyse war gemäß Protokoll geplant, nachdem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten. Es wurden insgesamt 1049 Patienten im Verhältnis 3:3:3:1 in die 4 Behandlungsarme Albiglutid + Metformin, Glimepirid + Metformin, Sitagliptin + Metformin und Placebo + Metformin randomisiert. In den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarmen wurden 317 Patienten mit Glimepirid in Kombination mit Metformin sowie 313 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 104 Wochen. Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.38	*Prüfungen waren gastrointestinal, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Der Schweregrad dieser Nebenwirkungen war im Allgemeinen leicht bis mäßig und die Nebenwirkungen waren von vorübergehender Natur." (21)* Eine Aufrechnung der gastrointestinalen Ereignisse gegenüber einem Nutzen muss daher zusätzlich zur Quantität, also der Häufigkeit, auch die Qualität dieser Ereignisse, d.h. ihre Bedeutung für den Gesundheitszustand des Patienten und ihr Gefährdungspotenzial, berücksichtigen. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass es um leichte bis mäßige, berechenbare und vor allem nur über einen kurzen Zeitraum bestehende Beschwerden geht, die dem Patienten im Allgemeinen keinen bleibenden Schaden zufügen. Derartige Ereignisse können daher nicht mit vergleichbarer Wertigkeit gegen Ereignisse wie Hypoglykämien aufgerechnet werden, die während des gesamten Therapiezeitraumes ein erhebliches Risiko darstellen, den Patienten akut gefährden und im äußersten Fall lebensgefährlich sein können.	Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit einer fixen Dosis von 100 mg/Tag Sitagliptin oder eine Dosis von 2 mg/Tag Glimepirid behandelt, die ab Woche 4 maskiert auf 4 mg/Tag erhöht werden konnte. Insgesamt haben 57 % der Patienten im Glimepiridarm im Verlauf der Studie eine Dosiserhöhung erhalten. Diese Dosiserhöhung erfolgte im Mittel nach 41,6 Wochen[2]. In den beiden Behandlungsarmen Sitagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin zeigt sich insgesamt ein weitgehend einheitliches Bild der HbA1c-Verläufe. Die maximale Differenz im HbA1c-Wert zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt bei ca. 0,2 Prozentpunkten. Eine hyperglykämische Notfallmedikation war nach Wahl des Prüfarztes zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. Patienten, die eine Dosiserhöhung der Studienmedikation erhalten hatten, mussten diese höhere Dosis für mindestens 4 Wochen erhalten haben, bevor eine hyperglykämische Notfallmedikation eingesetzt werden konnte.

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

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lilly versteht zudem den folgenden Abschnitt in den tragenden Gründen für den G-BA Beschluss zur Bewertung des Zusatznutzens von Albiglutid als ähnliche Bewertung. Dort heißt es hinsichtlich der Abwägung von Hypoglykämien gegen Reaktionen an der Einstichstelle: "*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*" (https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3159/2015-03-19_AM-RL-XII_Albiglutid_2014-10-01-D-132_TrG.pdf) Aus dem beträchtlich geringeren Schaden durch Reduzierung bestätigter symptomatischer Hypoglykämien ergibt sich ein Vorteil für Dulaglutid. Diesem Vorteil stehen lediglich leichte bis mäßige, vorübergehende gastrointestinale Beschwerden gegenüber, die wegen ihrer zudem deutlich geringeren klinischen Relevanz diesen Vorteil nur geringfügig abschwächen.	*Ähnlichkeit der Studien* In beiden Studien (AWARD-5 (Dulaglutid-Studie) und HARMONY 3 (Glimepirid-Studie)) entsprechen die Patienten weitgehend der Zielpopulation (unzureichende Blutzuckereinstellung trotz einer Monotherapie mit Metformin (≥ 1500 mg/Tag)). Hinsichtlich der Charakteristika Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, HbA1c-Wert zu Studienbeginn (~8,1 % in allen Behandlungsarmen) und BMI besteht weder zwischen den Studien noch zwischen den einzelnen Armen der jeweiligen Studien ein relevanter Unterschied. Das mittlere Gewicht der Patienten in der Studie AWARD-5 war mit 86,7 bzw. 86,0 kg (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) etwas niedriger als in der Studie HARMONY 3 (90,3 bzw. 91,8 kg im Sitagliptin- bzw. Glimepiridarm). Da keine maßgeblichen Unterschiede hinsichtlich der Studienpopulation zwischen den Studienpopulation aus den vorliegenden Daten hervorgehen, kann von einer hinreichenden Ähnlichkeit für einen adjustierten indirekten Vergleich ausgegangen werden. Ein Vergleich der HbA1c-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin (AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine stärke Reduktion des HbA1c-Wertes in den ersten drei Monaten der Behandlung mit Dulaglutid als unter einer Behandlung mit Glimepirid. Somit führt das eingesetzte Glimepirid-Regime wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten unter Glimepirid.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.21	2.2 <u>Die Ergebnisse aller indirekten Vergleiche zeigen im Vergleich zu Sulfonylharnstoff gleichgerichtet den genannten Vorteil einer Reduktion der Hypoglykämien für Dulaglutid; insbesondere die Studie (Nauck2007/ Seck 2010) sollte in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossen werden</u>. Auch die Ergebnisse der weiteren indirekten Vergleiche gegenüber Sulfonylharnstoffen zeigen eine signifikante Reduktion von Hypoglykämien der jeweils analysierten Kategorie über die dargestellten Zeiträume und stellen konsistent einen Vorteil für Dulaglutid dar. Dabei ist, basierend auf dem vom IQWiG für den indirekten Vergleich zu HARMONY 3 akzeptierten Vorgehen, insbesondere der indirekte Vergleich von Dulaglutid plus Metformin (AWARD-5 Studie) gegenüber Sulfonylharnstoff plus Metformin (Studie Nauck 2007/Seck 2010) ebenfalls geeignet, einen Zusatznutzen	Die Vergleichbarkeit des Brückenkomparators (Sitagliptin + Metformin) wird für die vorliegenden Studien als ausreichend angesehen, da zum einen die Dosierung identisch war (100 mg/Tag Sitagliptin in Kombination mit ≥ 1500 mg/Tag Metformin.) und zum anderen eine vergleichbaren Senkung des HbA1c-Wertes in den Sitagliptinarmen beider Studien beobachtet wurde. Insgesamt werden die beiden Studien AWARD-5 und HARMONY 3 als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen. **<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>** Zu den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher[3] <u>Mortalität und Morbidität</u> *Mortalität* Die Gesamtmortalität wurde in den Studien nicht als eigener Endpunkt

[3] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.97	für Dulaglutid abzuleiten. In seinem Bericht schließt das IQWiG die Studie Nauck 2007/Seck 2010 aus, weil die Daten zu den Nebenwirkungen unvollständig seien. Diese Daten wurden nachberechnet und sind dieser Stellungnahme im Anhang unter "Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid (Trulicity®) im Anwendungsgebiet B – indirekter Vergleich" beigefügt (22) Lilly ist der Auffassung, dass ein Ausschluss der beiden (Zeitpunkte 52 und 104 Wochen) indirekten Vergleiche von Dulaglutid (AWARD-5) gegen Sulfonylharnstoff (Glipizid) über die Studie Nauck 2007/Seck 2010 damit nicht mehr gerechtfertigt ist. Lilly bittet um Berücksichtigung der jetzt hier nachgereichten Ergebnisse für diese beiden genannten indirekten Vergleiche (AWARD-5 vs. Nauck 2007/ Seck 2010). Sie vervollständigen die bereits im Dossier zu Dulaglutid enthaltenen Resultate (Dossier Dulaglutid, Modul 4B, Abschnitt 4.3.2) zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit einem OAD. Die Nachberechnungen zeigen:	erhoben, aber im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee. In der Studie AWARD-5 traten insgesamt ein Todesfall unter Dulaglutid + Metformin auf. In der HARMONY 3 Studien traten insgesamt drei Todesfälle unter Glimepirid + Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt. *Morbidität* Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität lagen keine für einen direkten oder indirekten Vergleich verwertbaren Daten für Dulaglutid (in Kombination mit Metformin) vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. *Ergänzende Endpunkte* Der in beiden Studien gewählte primäre Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurück-

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nach 104 Wochen war Dulaglutid unabhängig von den Blutglukose- Schwellenwerten (≤ 70 mg/dl oder < 54 bzw. < 50 mg/dl) statistisch signifikant überlegen für den als patientenrelevant vom IQWiG akzeptierten Endpunkt: • Reduktion des Anteils der Patienten mit ≥ 1 bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (Inzidenz) Diese nachgereichten Ergebnisse ebenso wie die bereits im Dossier dargestellten Resultate zeigen sowohl nach 52 als auch nach 104 Wochen statistisch signifikante Vorteile für Dulaglutid gegenüber Sulfonylharnstoff bezüglich folgender Endpunkte (22): • Anteil der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (Inzidenz) mit Blutglukosewert ≤ 70 mg/dl • Blutglukosekontrolle – HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert • Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %	liegenden 8 - 12 Wochen. Er wurde sowohl für die Studie AWARD-5 als auch für die Studie HARMONY 3 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Ein Vergleich der HbA1c-Werte unter Dulaglutid + Metformin (AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine stärkere Reduktion des HbA1c-Wertes bei einer Behandlung mit Dulaglutid als unter einer Behandlung mit Glimepirid. Die Veränderung zum Zeitpunkt Woche 104 ist statistisch signifikant (Mittelwertdifferenz = -0,59 [-0,84; -0,34]; p = <0,001). Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -3,17, 95 %-KI [-4,09; -2,25], p <0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. <u>Lebensqualität</u> Es liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor, weder für

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.97/ 98	• Veränderung des Körpergewichtes Auch unter dem Aspekt der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen ist aus Sicht von Lilly der indirekte Vergleich von Nack2007/Seck2010 geeignet für die Zusatznutzenbewertung. Dies wird wie folgt begründet: Die mittleren HbA_{1c}-Ausgangswerte der Populationen in der Studie AWARD-5 (mittlere HbA_{1c}-Werte bei Studienbeginn: 8,1-8,2 %) und der Studie Nauck 2007/ Seck 2010 (mittlere HbA_{1c}-Werte bei Studienbeginn: 7,5 %) unterschieden sich voneinander. Basierend auf Erfahrungen aus früheren IQWiG-Bewertungen wurde dieser Unterschied aus der Sicht von Lilly als relevant beurteilt. Daher wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt und nur der Anteil der Studienpopulation in AWARD-5 berücksichtigt, der den Einschlusskriterien der Vergleichsstudie entsprach. Basierend auf dieser Sensitivitätsanalyse zeigten die mittleren HbA_{1c}-Ausgangswerte der Behandlungsarme Dulaglutid, Sitagliptin und Glipizid nun sehr ähnliche HbA_{1c}-Werte zu Beginn	einen direkten noch für einen indirekten Vergleich. <u>Nebenwirkungen</u> *Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)* Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt "Studienabbrüche wegen UE" ist zu berücksichtigen, dass in der Studie AWARD-5 eine "persistierende Hyperglykämie" anhand strikter Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA1c definiert war, und dass Patienten, die diese Kriterien erfüllten, die Studie wegen unzureichender glykämischer Kontrolle beenden mussten und diese Studienabbrüche in die Gesamtzahl der Studienabbrüche eingehen. Im Unterschied hierzu war in der Studie HARMONY 3 eine hyperglykämische Notfallmedikation innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. Die im Vergleich zu der in HARMONY 3 erfolgte striktere Operationalisierung in der Studie AWARD-5 kann zu einer höheren Anzahl von Studienabbrüchen sowohl wegen unzureichender glykämischer Kontrolle als auch wegen UE/Tod führen und kann damit ggf. zu einer Überschätzung der Anzahl an Therapieabbrüchen zuungunsten von Dulaglutid zur Folge haben.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.97	der Studie (Differenz ≤ 0,2 %) und wurden daher als vergleichbar eingestuft. Wie im Dulaglutid-Dossier bereits dargestellt, sind die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs von Dulaglutid zu Sulfonylharnstoff: Glipizid (AWARD-5 zu Nauck 2007/ Seck 2010) hinsichtlich der genannten patientenrelevanten Endpunkte praktisch identisch zu den Ergebnissen der Analyse über die gesamte Studienpopulation. Daher lässt sich schließen, dass der Unterschied im mittleren Ausgangs-HbA_{1c} keinen Einfluss auf die Ergebnisse der indirekten Vergleiche hat, und dass die nachgereichten Daten zu Endpunkten der Kategorie Sicherheit/Nebenwirkungen die Forderungen des IQWiG zur Vervollständigung erfüllen. Im Kontext des AWG-B geht Lilly davon aus, dass die beiden (zu den Zeitpunkten 52 und 104 Wochen) indirekten Vergleiche auf der Basis der Studie AWARD-5 *versus* Nauck 2007/Seck 2010 vollumfänglich zur Beurteilung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Kombination mit Metformin gegenüber der ZVT Metformin + Sulfonylharnstoff, hier Glipizid, herangezogen werden können.	*Symptomatische Hypoglykämien* Hinsichtlich der nicht schweren Hypoglykämien wurden die Ergebnisse der Endpunkte zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik als auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (≤ 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen mit einem Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl vor. Eine Analyse der Hypoglykämien mit einem niedrigeren Blutzuckerschwellenwert (≤ 54 mg/dl) besitzen zwar eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz, entsprechende Ergebnisse für den Sitagliptin- und Glimepiridarm der Studie HARMONY 3 sind jedoch nicht publiziert. Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin (RR= 0,18; 95 %-KI [0,06; 0,51]; p = 0,001). Für die Studie HARMONY 3 wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte mit Ausnahme der schweren und symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker < 70 mg/dl) als niedrig eingestuft. Die Endpunkte der schweren und symptomatischen Hypoglykämien wurden aufgrund der Unsicherheiten zum Einsatz von Glimepirid in der Studie als potenziell verzerrt eingestuft.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lilly ist daher der Meinung, dass sich aus den vorliegenden Daten für Dulaglutid im AWG-B – Kombination mit einem oralen Antidiabetikum, hier: Metformin – insgesamt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten lässt.	Dies ergibt sich aus dem in der Studie angewendeten Dosierungsschema von Glimepirid. Gemäß Zulassung beträgt die Anfangsdosierung von Glimepirid 1 mg. Auch eine initiale Gabe von 2 mg Glimepirid ist aus der Angabe der Fachinformation ableitbar. Eine schrittweise Erhöhung, bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid ist gemäß Fachinformation möglich. Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid pro Tag verbessern nur in Einzelfällen die Wirkung. In der vorliegenden Studie wurde eine Anfangsdosierung von 2 mg eingesetzt, bei Bedarf konnte eine maskierte Dosiserhöhung auf 4 mg Glimepirid erfolgen. Die Dosierungen 1 und 3 mg Glimepirid standen zwar nicht zur Verfügung, die Patienten hatten jedoch im Mittel einen hohen Ausgangs-HbA1c Wert von 8,1 % und Nüchtern-Blutzuckerwerte zwischen 160 - 180 mg/dl in beiden Behandlungsarmen, die eine Anfangsdosierung von 2 mg Glimepirid, auch unter Berücksichtigung des Versorgungsalltags in Deutschland, rechtfertigen. Ein Vergleich der HbA1c-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin (in der Studie AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (in der Studie HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine Reduktion des HbA1c-Wertes durch Dulaglutid (1,5 mg) bereits in den ersten 3 Monaten der Behandlung (-1,26 %), welche die maximale unter Glimepirid beobachtete Reduktion (ca. -0,82 % zu Woche 12)[4]

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

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		deutlich übertrifft. Das in der Studie HARMONY 3 eingesetzte Glimepirid-Therapieregime führt daher wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten des Glimepiridarms der Studie HARMONY 3 im Vergleich zu den Patienten des Dulaglutidarms der Studie AWARD-5. Hieraus ergibt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ein geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin). *Schwere Hypoglykämien* In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA)[5], 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

[5] 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: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Da in den beiden relevanten Studienarmen in dem vorliegenden Auswertungszeitraum keine Ereignisse auftraten, bleibt dies ohne Konsequenzen für die Bewertung, ein größerer oder geringerer Schaden für Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist damit nicht belegt. *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* Für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* ((SOC[6]) nach MedDRA[7]) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es lässt sich daher weder ein größerer noch ein geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) ableiten.

[6] System Organ Class.
[7] Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz* und *Dyspepsie* berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit (Relatives Risiko (RR) = 3,32; 95 %-KI [1,50; 7,38]; p = 0,003), Diarrhö (RR = 3,11; 95 %-KI [1,48; 6,52]; p = 0,003) und Erbrechen (RR = 4,64; 95 %-KI [1,68; 12,85]; p = 0,003) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-5 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt[8]. Gemäß der Angaben im öffentlichen Bewertungsbericht der EMA ist studienübergreifend die Inzidenz für „Erbrechen“ nach der ersten Gabe der Studienmedikation am höchsten und erreicht nach einigen Gaben einen „Steady-State“ mit einer medianen Wahrscheinlichkeit für Erbrechen (pro Stunde) von ca. 1 % sowie einer medianen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Übelkeit pro Stunde von ca. 2 %[9]. Auch gemäß Fachinformation von Dulaglutid waren die Ereignisse typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden

[8] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBCF_Studienbericht; Zeitpunkt 52 Wochen.
[9] EPAR Trulicity, Seiten 52 und 123, Stand September 2014.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant. In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse währen der ersten 2 – 3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab[10]. Hinsichtlich der Dauer der gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse *Übelkeit, Diarrhoe* und *Erbrechen* ist gemäß Studienbericht[11] festzustellen, dass unter einer Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit Metformin die mediane Dauer dieser unerwünschten Ereignisse zwischen 3 und 14 Tagen lag, die mittlere Dauer jedoch zwischen 13 und 104 Tagen und damit für einen Teil der Patienten die nicht schweren Nebenwirkungen *Übelkeit, Diarrhoe* und *Erbrechen* nicht nur vorübergehender Natur waren. Im Einzelnen lag die mittlere Dauer des Endpunktes Übelkeit bei 104 Tagen, bei einer medianen Dauer von 14 Tagen. Bei 25 % der Patienten mit Ereignis Übelkeit (17,4%) hielt diese zwischen ein und vier Tage, bei weiteren 25 % mehr als 67 bis hin zu 729 Tage an. Für den Endpunkt Erbrechen (aufgetreten bei 13,5% der Patienten) lag die mitt-

[10] Fachinformation Trulicity® (Stand November 2014).
[11] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBCF_Studienbericht, Zeitpunkt 24 Monate.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		lere Dauer bei 13 Tagen, bei einem Median von 3 Tagen. Bei 25 % der Patienten mit diesem Ereignis hielt das Erbrechen zwischen ein und zwei Tage; bei weiteren 25 % mehr als 8 bis hin zu 190 Tage an. Für den Endpunkt Diarrhoe (aufgetreten bei 16,1% der Patienten) lag die mittlere Dauer bei 64 Tagen, bei einem Median von 8 Tagen. Bei 25 % der betroffenen Patienten hielten die Durchfälle zwischen ein und drei Tage, bei weiteren 25 % mehr als 25 bis hin zu 710 Tage an. Angaben über die Dauer der gastrointestinalen Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Hinsichtlich der Interpretation der Daten zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen ist festzustellen, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbunden sind. Es ist daher fraglich, inwieweit einzelne Symptome getrennt voneinander und als eine jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können bzw. es zu einer Überschätzung des durch Dulaglutid verursachten Schadens kommt. Für die Endpunkte Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen ergibt sich in der Gesamtansicht der vorgelegten Daten ein größerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Reaktionen an der Einstichstelle Da es sich bei Dulaglutid um einen Wirkstoff handelt, das subkutan injiziert wird, werden Reaktionen an der Injektionsstelle als weitere spezifische Nebenwirkung in die Bewertung zum Zusatznutzen eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legt zu diesem Endpunkt keine eigene Auswertung vor. Für den Endpunkt *Reaktionen an der Injektionsstelle* (SOC) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich damit kein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Glimepirid. *Pankreatitis* Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdominaler Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (Clinical Event Classification (CEC) Group) beurteilt und adjudiziert. Bei keinem Patienten in den beiden relevanten Behandlungsarmen, Dulaglutid + Metformin und Glimepirid + Metformin, trat eine durch ein unabhängiges Komitee bestätigte Pankreatitis auf. Es ergibt sich somit kein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Glimepirid. Langzeitdaten für Dulaglutid zu patientenrelevanten Endpunkten und

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen stehen einem Vorteil von Dulaglutid bei der Vermeidung symptomatischer, nicht schwerwiegenden Hypoglykämien (Blutzucker <70 mg/dl) Nachteile bei mehreren anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten gastrointestinalen Ereignissen, nämlich dem Auftreten von Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen, gegenüber. Diese gastrointestinalen Nebenwirkungen sind für einen relevanten Anteil der Patienten (mind. 25 % der Patienten mit Ereignis) nicht nur vorübergehender Natur, sondern treten langfristig auf. Nach Abwägung der klinischen Relevanz der Vor- und Nachteile bei den unerwünschten Effekten ist ein Zusatznutzen für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Glimepirid nicht belegt. Fazit: Für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt, ist auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs der

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Glimepirid auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV nicht belegt. <u>Zweifachkombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin):</u> Für die Kombinationstherapie von Dulaglutid mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten als ungeeignet erachtet wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff) geeignet gewesen wäre.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.82	**3. Spezifische Argumentation zu Anwendungsgebiet D (Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne OAD)** Das IQWiG erkennt in seinem Bericht für dieses AWG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dulaglutid auf der Basis einer signifikant verminderten Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse an. Lilly sieht abweichend vom IQWiG nicht nur einen Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen, sondern einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dulaglutid in Kombination mit prandialem Insulin (mit oder ohne OAD). Unsere Argumentation stützt sich dabei auf die folgenden Aspekte: 3.1 Relevanz der schweren Hypoglykämien innerhalb der Gruppe der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse 3.2 Anerkennung von sowohl Inzidenz als auch Rate der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien als patientenrelevante Endpunkte	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dulaglutid in der Kombination mit kurzwirksamen Insulin wie folgt bewertet: Für die Kombination von Dulaglutid mit kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Humaninsulin wurde vom pharmazeutischen Unter-

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.55	3.3 Verzerrungspotenzial der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien 3.4 Klinische Relevanz der Inzidenz sowie auch der Rate nächtlicher Hypoglykämien insgesamt und der dokumentierten symptomatischen nächtlichen Hypoglykämien 3.5 Interpretation der Hypoglykämien in Zusammenhang mit der HbA_{1c}-Reduktion: kombinierte Endpunkte 3.6 Saldierung von Nebenwirkungen mit dem zuerkannten Zusatznutzen 3.7 Gewichtung der gastrointestinalen Nebenwirkungen Diese Aspekte führt Lilly im Folgenden weiter aus: 3.1 <u>Relevanz der schweren Hypoglykämien innerhalb der Gruppe der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse</u> Für den direkten Vergleich von Dulaglutid 1,5 mg mit Insulin glargin, beides in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin in der Studie AWARD-4 (23-25) hat das IQWiG einen Zusatznutzen für Dulaglutid anerkannt. Dieser ergibt sich durch	nehmer die direkt vergleichende Studie H9X-MC-GBDD (AWARD-4, im Folgenden AWARD-4 genannt) vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer definiert abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, kann die Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Bei der Studie AWARD-4 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie (Phase III) mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen. Die Studie war doppelblind für die unterschiedlichen Dosierungen der Prüfintervention und offen für die Vergleichsintervention. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer optimierten und stabilen Insulindosierung bei einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit einer oralen antidiabetischen Therapie zusammen mit Diät und Bewegung eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen. Gemäß den Einschlusskriterien wurden in die Studie AWARD-4 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % eingeschlossen. Der mittlere HbA1c-Ausgangswert lag zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen bei 8,5 % und bei etwa 55 % der Patienten unter 8,5 %. Es wurden 884 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert 3 Behand-

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den signifikant geringeren Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) für Dulaglutid. Der Unterschied von 54 Patienten mit mindestens einem solchen Ereignis unter Insulin glargin zu nur 27 Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg ergibt aufgrund eines geringeren Schadens einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Bei einem erheblichen Teil der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse handelt es sich um schwere Hypoglykämien. Auch wenn sich auf Grundlage der schweren Hypoglykämien als einzelnem Endpunkt wegen der insgesamt geringen Fallzahl kein Zusatznutzen zeigen ließ, so ist es wegen der hohen Patientenrelevanz sinnvoll, diese Ereignisse innerhalb der Gruppe der SUE besonders hervorzuheben. Unter den für Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin dokumentierten SUE finden sich insgesamt 33 schwere Hypoglykämien. Davon traten 22 Hypoglykämien bei 15 Patienten in der Insulingruppe und 11 bei nur 10 Patienten in der Gruppe mit Dulaglutid 1,5 mg auf. Da diese Ereignisse als SUE im Sinne der ICH-Definition *(d.h. ein Ereignis, das zum Tod führte, lebensbedrohlich war, stationäre Behandlung erforderte oder einen stationären Aufenthalt verlängerte, zu dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung führte oder zu einer angeborenen Anomalie oder*	lungsarmen zugeteilt: Die Patienten erhielten entweder Dulaglutid 0,75 mg wöchentlich (293 Patienten), Dulaglutid 1,5 mg wöchentlich (295 Patienten) oder das langwirksame Insulin-Analogon Insulin glargin (296 Patienten), jeweils in Kombination mit dem kurzwirksamen Insulin lispro (Bolusinsulin) mit oder ohne Metformin (≥ 1500 mg/Tag). Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin wurden die Ergebnisse des Dulaglutidarms mit der Dosierung von 1,5 mg/Woche herangezogen, da es sich gemäß Fachinformation um die empfohlene Wochendosis handelt. Die Studie umfasste nach der Screeningphase eine 9-wöchige Einleitungsphase, eine 52-wöchige Behandlungsphase und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 26 Wochen. Im Studienverlauf wurde die Insulintherapie mit Insulin glargin und Insulin lispro nach definierten Algorithmen optimiert. Die Anpassung der Insulin glargin-Dosis erfolgte basierend auf den 3 vorangegangenen Nüchternplasmaglukosewerten, wobei ein Zielwert zwischen 71 und 99 mg/dl angestrebt wurde. Die Anpassungen der Insulin lispro-Dosis für die Gabe vor dem Frühstück, dem Mittagessen und dem Abendessen erfolgte (für alle Behandlungsgruppen gleich) ebenfalls nach einem präspezifizierten Algorithmus, auf Basis der 3 letzten Nüchternplasmaglukosewerte vor dem Mittagessen, dem Abendessen und vor dem

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.130	*Fehlbildung bei Nachkommen des Patienten führte)* dokumentiert wurden, kann als gesichert angenommen werden, dass sie das von IQWiG/G-BA geforderte Kriterium "medizinische Hilfeleistung erforderlich" erfüllten. Die Anzahl der Patienten mit schweren Hypoglykämien – 15 unter Insulin (5,1%) versus 10 unter Dulaglutid 1,5 mg (3,4%) ist gering. Dies resultiert aus dem auch in klinischen Studien gültigen Ziel, bei der Therapie des Diabetes nach Möglichkeit Hypoglykämien generell, aber insbesondere schwere Hypoglykämien, zu vermeiden. Schwere Hypoglykämien waren nach internationalen Kriterien definiert, indem die Hypoglykämie nur durch Fremdhilfe im Sinne einer aktiven Applikation von Kohlenhydraten oder Glukagon oder von Wiederbelebungsmaßnahmen behandelt werden konnte. Um in der AWARD-4 Studie als schwere Hypoglykämie klassifiziert zu werden, musste laut dem klinischen Erfassungsbogen bestätigt sein, dass der Patient sich nicht mehr selbst helfen konnte und diese Episode mit neuroglykopenischen oder kognitiv defizitären Symptomen einher ging (26). Auch ohne Plasmaglukosemessung wurde daher eine neurologische Regeneration, die der Wiederherstellung eines normalen Plasmaglukose-	Zubettgehen. Die Zielwerte lagen hierbei zwischen 71 und 100 mg/dl (vor dem Mittagessen, dem Abendessen) bzw. zwischen 71 und 130 mg/dl (vor dem Zubettgehen). Somit wurde in beiden Behandlungsarmen eine zielwertgerichtete Insulintherapie mit dem Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung durchgeführt. **<u>Ausmaß des Zusatznutzens</u>** Zu den Ergebnissen der Studie AWARD-4: Für die in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte lagen teilweise Auswertungen zu mehreren Zeiträumen vor. Für die vorliegende Bewertung wurde für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum (auch nach Gabe der Notfallmedikation) herangezogen, sodass für die meisten Endpunkte Auswertungen zum Zeitpunkt 52 Wochen in die Bewertung eingehen. <u>Mortalität und Morbidität</u> *Mortalität* Die Studie AWARD-4 war nicht prospektiv darauf ausgelegt, Unterschiede der Mortalität zu erfassen. Dies zeigt sich an der Fallzahlplanung, der kurzen Studiendauer, der kurzen Nachbeobachtungszeit von 4 Wochen und der geringen Ereignisrate. Todesfälle wurden nur als Sicherheitsendpunkte erfasst. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	spiegels zugeordnet werden konnte, als ausreichend sicherer Nachweis bewertet, dass die Episode durch niedrige Blutglukosewerte verursacht wurde. Für die schweren Hypoglykämien ergab sich ein relatives Risiko (RR) von 0,45 und 0,58 nach 26 bzw. 52 Wochen (Dossier Dulaglutid, Modul 4D, Tabellen 4-75, 4-77) zugunsten von Dulaglutid 1,5 mg. Die Daten unterstreichen den Zusatznutzen, der Dulaglutid im Anwendungsgebiet zuerkannt wurde. 3.2 <u>Anerkennung von Inzidenz und Rate der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien als patientenrelevante Endpunkte</u> Anders als das IQWiG sieht Lilly einen Zusatznutzen für Dulaglutid beim Endpunkt "bestätigte symptomatische Hypoglykämien". Im Unterschied zum IQWiG haben wir dabei neben der Inzidenz	ein unabhängiges Endpunktkomitee. In der Studie AWARD-4 traten insgesamt ein Todesfall unter Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin und drei Todesfälle unter Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt. *Morbidität* *Kardiovaskuläre Morbidität* Der Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität wurde vom pharmazeutischen Unternehmer operationalisiert als Anzahl der Patienten mit mindestens einem adjudizierten kardiovaskulären Ereignis, zusammengesetzt aus tödlichen kardiovaskulären und nicht-tödlichen[12] kardiovaskulären Ereignissen (SOC für kardiale Ereignisse). Der pharmazeutische Unternehmer stellt die Gesamtereignisraten dar, nicht jedoch die Ergebnisse der einzelnen Komponenten. Aufgrund der fehlenden Darstellung der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes erfolgt kei-

[12] Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris, Koronarintervention (koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarintervention).

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

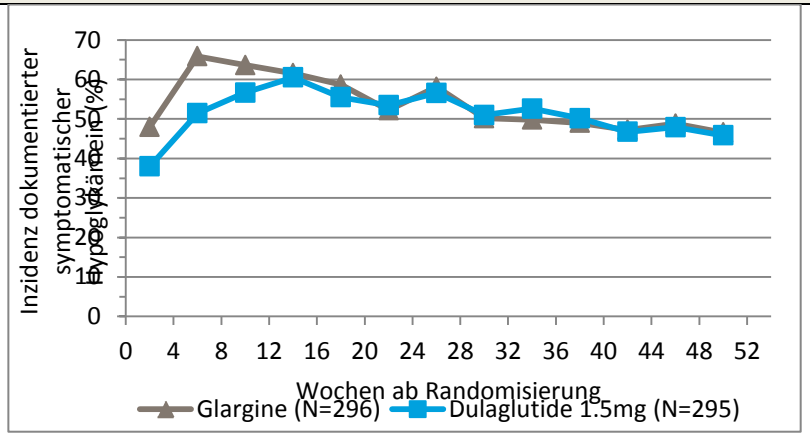
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.64 S.79 Tab. 30	auch die Hypoglykämierate (Ereignis pro Patient und Jahr), das heißt die Häufigkeit von Hypoglykämien, bewertet, da die Belastung durch die typischen Symptome Übelkeit, Schwindel, Schweißausbruch oder Herzrasen sowie die Gefährdung durch Blutzuckerwerte unter 54 mg/dl bzw. bis 70 mg/dl für den einzelnen Patienten umso relevanter sind, je häufiger sie auftreten. Auch erhöhen rezidivierende nicht schwere Hypoglykämien auch das Risiko für eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung (14). Das IQWiG konstatiert, es gäbe für den Endpunkt "symptomatische, dokumentierte Hypoglykämien", unabhängig vom Schwellenwert < 54 mg/dl oder ≤ 70 mg/dl, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Zeitraum bis Woche 52 und daher auch keinen belegten Zusatznutzen (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-778/2015-04-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Dulaglutid.pdf). Diese Bewertung scheint sich aus der alleinigen Betrachtung der Inzidenz für symptomatische Hypoglykämien zu ergeben, also der Zahl der Patienten, die im Laufe der Studie mindestens einmal ein entsprechendes hypoglykämisches Ereignis berichtet hatten. Diese Zahl lag in der Studie AWARD-4 nach 52 Wochen	ne Bewertung dieses Endpunktes. Somit liegen zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen keine verwertbaren (Langzeit)daten für Dulaglutid (in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin) vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. *Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)* Daten zum Gesundheitszustand wurden mithilfe des EQ-5D VAS (visuelle Analogskala des Euro-Qol-5D Fragebogens) erhoben. Im direkten Vergleich zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Insulin glargin jeweils in der Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ist daher ein Zusatznutzen von Dulaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin nicht belegt. *Ergänzende Endpunkte* Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 26 stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 - 12 Wochen. Er wurde für die Studie AWARD-4

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bei 198 (68,0 %) Patienten unter Dulaglutid-Behandlung und bei 204 (69,2 %) Patienten unter Insulin-Behandlung für den Schwellenwert 54 mg/dl bzw. bei 235 (80,8 %) und 247 (83,7 %) für den Schwellenwert 70 mg/dl. Der Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie unter Dulaglutid war geringer als unter Insulin. Im Hinblick auf diese insgesamt relativ geringen Unterschiede muss aber bedacht werden, dass in beiden Behandlungsgruppen zusätzlich dreimal täglich ein Mahlzeiteninsulin in zieltitrierter Dosierung gegeben wurde. Abbildung 1 (27) zeigt, dass die im Vergleich zu Insulin glargin numerisch geringere Inzidenz der dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien für Dulaglutid 1,5 mg vor allem auf den ersten 12 Behandlungswochen beruht, trotz einer in diesem Zeitraum deutlicheren HbA_{1c}-Reduktion unter Dulaglutid 1,5 mg als unter Insulin glargin.	als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Überlegenheit gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[13]. Angaben zum zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte sind beschränkt auf Angaben zu den Zeitpunkten 0, 26 und 52 Wochen. Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten des Behandlung mit Dulaglutid (Mittelwertdifferenz = -0,25; %-KI [-0,42; -0,07], p <0,005). Aus der Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert von < 6,5 bzw. < 7 (zu Woche 52 im 1,5 mg Dulaglutid-Behandlungsarm: 36,7 % bzw. 58,5 % vs. im Insulin glargin-Behandlungsarm: 30,4 % bzw. 49,3 %) ergeben sich keine Hinweise darauf, dass sich die Blutzuckersenkung zwischen dem Dulaglutid-Behandlungsarm und dem Insulin-Behandlungsarm deutlich unterscheidet. Des Weiteren wurde eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -3,31; %-KI [-4,17; -2,45]; p <0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.

[13] EPAR Trulicity, Seite 79, Stand September 2014.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Abbildung 1: Inzidenz (Anteil Patienten mit ≥ 1 (mindestens einer) dokumentierten, symptomatischen Hypoglykämie (≤ 70mg/dl) im zeitlichen Verlauf der Studie (in 4-Wochenintervallen)) Betrachtet man aber nicht ausschließlich die Zahl der Patienten, die mindestens einmalig eine solche Hypoglykämie berichtet haben, sondern die tatsächliche Anzahl hypoglykämischer Episoden pro Patient über den gesamten Studienzeitraum von einem Jahr (Abbildung 2), so verschiebt sich das Bild bei den bestätigten symptomatischen Hypoglykämien signifikant zugunsten von Dulaglutid 1,5 mg: Über 52 Wochen liegt die Hypoglykämie-	<u>Lebensqualität</u> Für die in der Studie AWARD-4 eingesetzten Erhebungsinstrumente (EQ-5D, APPADL/IW-SP und LBSS) lag keine adäquate Validierung für die Zielpopulation vor. Es liegen in der Studie AWARD-4 somit keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor. <u>Nebenwirkungen</u> *Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE)* Für den Endpunkt SUE (Patienten mit ≥ 1 SUE) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin für den Zeitraum bis Woche 52 (RR= 0,50; 95 %-KI [0,33; 0,77]; p = 0,001). Es traten Ereignisse über alle Organklassen hinweg ohne Häufung in einem Bereich auf. Unter dem Endpunkt SUE wurden auch Hypoglykämien erfasst, es ergibt sich jedoch kein Anzeichen dafür, dass das Ergebnis mit oder ohne Einbeziehung der Ereignisse zu Hypoglykämien unterschiedlich war. Damit ergibt sich insgesamt für den Endpunkt SUE ein geringerer Schaden der Kombination Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). *Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)*

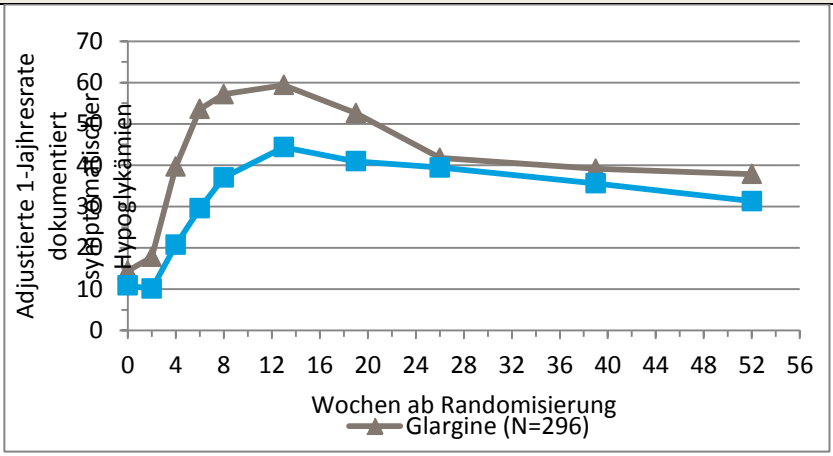
Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rate, berechnet als Anzahl von Hypoglykämien pro Patient pro Jahr, für die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutglukosemesswerte ≤ 70 mg/dl) bei 31,0 Ereignissen pro Patient und Jahr in der Dulaglutid 1,5 mg-Gruppe und bei 39,9 in der Insulin-Gruppe (Dossier Dulaglutid, Modul 4D, Tabelle 4-78). Damit liegt die Rate bestätigter symptomatischer Hypoglykämien pro Patient für die Insulintherapie um fast 30 % über der Rate für die Patienten der Dulaglutid-Gruppe; der Gruppenunterschied ist mit p=0,036 signifikant (Dossier Dulaglutid, Modul 4D, Tabelle 4-78). Die Darstellung der Hypoglykämierate pro Patient über die Studiendauer zeigt, dass sich der über das gesamte Jahr signifikante Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen insbesondere im ersten halben Jahr manifestierte. Das bedeutet, dass die Patienten, die mit Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurden, trotz gleichzeitiger Gabe eines Mahlzeiteninsulins insgesamt eine signifikant geringere Zahl von dokumentierten symptomatischen Hypoglykämie-Ereignissen berichtet hatten als die Patienten, die mit Insulin glargin behandelt worden waren (Studienbericht AWARD-4, Tabelle GBDD.14.150 (23)). Dies drückt sich aus in einer signifikant geringeren Rate bestätigter symptomati-	Die Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin führt im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin zu einem statistisch signifikant größeren Anteil von Patienten mit Abbruch wegen UE für den Zeitraum bis Woche 52 (31 (10,5 %) vs. 9 (3 %); RR = 3,46; 95 %-KI [1,67; 7,13]; p < 0,001). Unter dem Endpunkt Abbruch wegen UE wurden auch Hypoglykämien erfasst, das Ergebnis bleibt jedoch auch nach Abzug der Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant. Übelkeit und Dyspepsie aus der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* waren die häufigsten Abbruchgründe aufgrund von UE im Dulaglutidarm (jeweils 8 und 3 Patienten) bei einer Gesamtrate von 31 Patienten (10,5 %). Im Kontrollarm waren weder Übelkeit noch Dyspepsie ursächlich für einen Therapieabbruch. Es ergibt sich insgesamt ein größerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) für den Endpunkt Abbruch wegen UE. *Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker ≤ 70 mg/dl)* Für die vorliegende Bewertung wurden die Ergebnisse zu den Endpunkte zu Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik als auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (< 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Für die End-

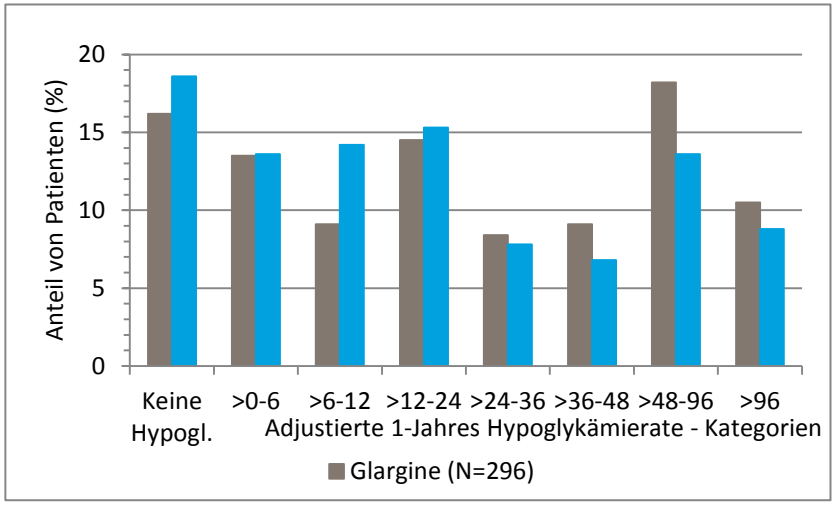
Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	scher Hypoglykämien pro Patient und Jahr unter der Therapie mit Dulaglutid. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die gleichzeitig signifikant bessere HbA_{1c}-Reduktion. Damit ging also für die Patienten unter der Dulaglutid 1,5 mg Therapie ein geringeres Hypoglykämierisiko mit einer besseren Blutzuckerkontrolle, gemessen am HbA_{1c}, einher, wie auch in anderen Studien mit Dulaglutid beobachtet. Die Häufigkeit von Hypoglykämien nimmt, bezogen auf den einzelnen Patienten und einen 1-Jahreszeitraum, in der zweiten Hälfte der Studienzeit ab. Im zeitlichen Verlauf besteht ein signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid. (Studienbericht AWARD-4, Tabelle GBDD.14.150 (23, 27))	punkte zu symptomatischen Hypoglykämien mit den Blutzuckergrenzwerten von < 54 md/dl sowie von ≤ 70 mg/dl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Zeitraum bis Woche 52. Es kann daher weder von einem größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) ausgegangen werden. *Schwere Hypoglykämien* In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA)[14], das Kriterium der Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Für diesen Endpunkt lagen somit keine verwertbaren Daten vor.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 **Abbildung 2**: Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (≤70 mg/dl): Adjustierte 1-Jahres Hypoglykämierate, Verlauf über 52 Wochen Ergänzt wird dieser patientenrelevante Effekt, wenn man deskriptiv auch die Anzahl der Patienten, die während der gesamten Studie keine Hypoglykämie (unabhängig von der Art und Ausprägung) berichtet hatten, betrachtet. So ist dieser Anteil mit 18,6 % unter Dulaglutid 1,5 mg trotz des dreimal täglich gespritzten Mahlzeiteninsulins höher als unter Insulin glargin	*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts,* Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zeigt sich im direkten Vergleich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Unter Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin traten bei 142 (80,3 %) Patienten ein den Gastrointestinaltrakt betreffendes Ereignis auf gegenüber 54 betroffene Patienten (18,2 %) unter Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro (RR = 2,64; 95 %-KI [2,02; 3,45]; p = < 0,001). Es ergibt sich somit ein größerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Inulins glargin + Inslin lipro, jeweils in Kombination mit oder ohne Metformin. *Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Appetitlosigkeit und Erbrechen* Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Dyspepsie sowie Erbrechen* berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit (RR = 7,63; 95 %-KI [4,02; 14,45]; p < 0,001), Diarrhö (RR = 2,79 [1,67; 4,66]; p = < 0,001), Erbrechen (RR = 7,22 [2,88; 18,15]; p < 0,001), Dyspepsie (RR = 27,09 [3,71; 198,07]; p < 0,001) sowie Appetitlosigkeit (RR = 55,19 [3,38; 900,51]; p = 0,001) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem langwirksamen Insulin in Kombination mit einem

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(16,2 %). Patienten mit sehr häufigen Hypoglykämien (über 48 pro Jahr, das heißt etwa eine Hypoglykämie pro Woche oder mehr) sind hingegen unter der Behandlung mit Insulin zahlreicher (Abbildung 3 aus (27)).  **Abbildung 3**: Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien	kurzwirksamen Insulin jeweils in der Kombination mit oder ohne Metformin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-4 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt[14]. Gemäß der Angaben im öffentlichen Bewertungsbericht der EMA ist studienübergreifend die Inzidenz für „Erbrechen“ nach der ersten Gabe der Studienmedikation am höchsten und erreicht nach einigen Gaben einen „Steady-State“ mit einer mediane Wahrscheinlichkeit für Erbrechen (pro Stunde) von ca. 1% sowie einer medianen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Übelkeit pro Stunde von ca. 2%[18]. Auch gemäß Fachinformation waren die Ereignisse typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant. In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse währen der ersten 2 - 3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab[19]. Daten zur Dauer der nicht schwerwiegenden unerwünschten gastroin-

[14] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBDD_Studienbericht, Zeitpunkt 52 Wochen.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(≤70 mg/dl): Adjustierte 1-Jahres Hypoglykämierate Verteilung der Patienten mit unterschiedlicher Häufigkeit von Hypoglykämien pro Jahr Beurteilt man also den als patientenrelevant anerkannten Endpunkt "bestätigte symptomatische Hypoglykämien" nicht nur anhand der Zahl aller während der Studie mindestens einmalig betroffenen Patienten, sondern nach Häufigkeit der dokumentierten hypoglykämischen Episoden mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dl, bezogen auf Patientenzahl und einen 1-Jahreszeitraum, so ergibt sich für Dulaglutid 1,5 mg ein statistisch signifikanter (p=0,036) Vorteil. Dabei lag die Hypoglykämierate unter Insulin glargin bei 39,9 gegenüber nur 31,0 Ereignissen/Patient und Jahr unter Dulaglutid 1,5 mg. Einen weiteren Hinweis auf ein geringeres Hypoglykämierisiko gibt die Anzahl der Patienten, bei denen im Studienverlauf bei guter HbA_{1c}-Einstellung keine Hypoglykämien auftraten (27) (siehe hierzu auch Abbildung 3, den Abschnitt "Kombinierte Endpunkte" dieser Stellungnahme). Der Unterschied in der Rate bestätigter symptomatischer Hypoglykämien pro Patient und Jahr bedingt aus der Sicht von Lilly	testinalen Ereignisse liegen für die Studie AWARD-4 nicht vor. Für den Endpunkt Erbrechen zeigt sich zudem ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest $p = 0,034$). Während bei Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten einer Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vorliegt ist bei Patienten ≥ 65 Jahre der Effekt gleichgerichtet, die Anteile von Patienten mit Erbrechen unterscheiden sich jedoch nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsarmen. Es ergibt sich ein größerer Schaden von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin für die Patientengruppe < 65 Jahre, nicht jedoch für die Patientengruppen ≥ 65 Jahre. *Pankreatitis* Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdominaler Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (Clinical Event Classification (CEC) Group) beurteilt und adjudiziert. In keinen der beiden relevanten Behandlungsarmen traten Pankreatitiden auf. Ein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zur Vergleichstherapie Insulin Glargin + Insulin lispro jeweils in der Kombination mit oder ohne Metformin lässt sich nicht ableiten

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.79 Tab.30 S.67/ S.68 S. 129	einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.** 3.3 <u>Verzerrungspotenzial der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien</u> Abweichend von der Einschätzung des pU bestimmt das IQWiG in der Nutzenbewertung zu Dulaglutid das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts aufgrund seiner subjektiven Komponente, nämlich der Symptomatik, als hoch. Damit entsteht ein Widerspruch dahingehend, dass von Seiten des IQWiG für diesen patientenrelevanten Endpunkt einerseits ein objektiver Messwert der Blutglukose gefordert wird – wahrscheinliche Hypoglykämien werden nicht akzeptiert – und andererseits die Symptomatik zwingend vorliegen muss, da auch asymptomatische Hypoglykämien unabhängig vom gemessenen Blutglukosewert vom IQWiG nicht als patientenrelevant betrachtet werden. Obwohl typische Symptome einer Hypoglykämie, wie Übelkeit, Schwindel, Schweißausbruch oder Herzrasen, vom Patienten	*Reaktionen an der Injektionsstelle* Reaktionen an der Injektionsstelle wurden als weitere spezifische Nebenwirkungen erhoben. Diese wurden mithilfe von mehreren MedDRA-Terms klassifiziert und beinhalteten (lokale) Ereignisse, die mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder, die von den Prüfärzten als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz. Es treten keine Behandlungsunterschiede zwischen der den relevanten Behandlungsarmen auf. Ein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zur Vergleichstherapie Insulin Glargin + Insulin lispro jeweils in der Kombination mit oder ohne Metformin lässt sich nicht ableiten. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich ein geringer Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin in Kombination mit Metformin. Dieser ist begründet in der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen. Dem gegenüber steht zwar ein größerer Schaden hinsichtlich der Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie der gastrointestinalen Nebenwirkungen, welcher jedoch nach Abwägung der jeweiligen klinischen Relevanz eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht rechtfertigt.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aus eigener Sicht geschildert und dokumentiert werden, so ist der bei einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie obligatorisch gemessene Blutzuckerwert aber doch ein objektiver Parameter. Nur durch gemessene Blutzuckerwerte ≤ 70 bzw. < 54 mg/dl galt das Ereignis als bestätigte symptomatische Hypoglykämie. Für Lilly ist daher nicht nachvollziehbar, warum für diesen Parameter ein hohes Verzerrungspotenzial durch das IQWiG festgestellt wurde. 3.4 <u>Klinische Relevanz der Inzidenz und Rate der nächtlichen Hypoglykämien insgesamt und der dokumentierten symptomatischen nächtlichen Hypoglykämien</u> Für den einzelnen Patienten ist grundsätzlich jede einzelne Hypoglykämie von Relevanz. So konnten Untersuchungen zur Lebensqualität von Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes zeigen, dass die Hypoglykämien selbst, aber auch schon die Furcht vor diesen Ereignissen die Lebensqualität beeinträchtigen (28). Das wird auch in einer Untersuchung zur Patientenpräferenz gezeigt, in der die befragten Patienten einer Verringerung des Hypoglykämierisikos einen sehr hohen Stellenwert einräumten (Dossier Dulaglutid, Modul 3D).	Fazit: In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen verbleiben ein positiver und mehrere negative Effekte für Dulaglutid. In der Abwägung stellen die negativen Effekte für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie und Appetitlosigkeit den Vorteil von Dulaglutid bei den SUE nicht gänzlich infrage. Dennoch führen sie zu einer Abschwächung des Vorteils, sodass sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen von Dulaglutid + einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin ergibt. **<u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>** Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie Anhaltspunkt eingeordnet. Da zur Herleitung eines Zusatznutzen von Dulaglutid in der Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Insulin) vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse einer einzelnen randomisierten kontrollierte Studie (AWARD-4) vorgelegt wurde, ist eine Einordnung in der Kategorie „Beleg“ nicht gerechtfertigt.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insbesondere muss hier hervorgehoben werden, dass der Patient am Tag auf hypoglykämische Symptome sofort und konsequent mit Blutzuckermessungen und entsprechenden Gegenmaßnahmen reagieren kann. Diese Möglichkeit der Patientenkontrolle und der adäquaten Reaktion entfällt für nächtliche Hypoglykämien, also zur Schlafenszeit, denn im Schlaf gibt der Patient die Kontrolle über seine Krankheit und deren Folgen ab. Gleichzeitig bleibt bei Patienten mit T2DM aufgrund der oft gestörten physiologischen Gegenregulation auch der Aufwachreiz aus, sodass die Patienten nächtlichen Unterzuckerungen besonders lange ausgesetzt sein können. Darauf beziehen sich auch frühere Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet Diabetes. So hat das IQWiG im Abschlussbericht zur Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga die schweren und nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien als patientenrelevante Zielgröße aufgenommen und in der Nutzenbewertung berücksichtigt (29). Auch der G-BA bezieht die nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien in die Bewertung zum Zusatznutzen für langwirksame Insulinanaloga explizit als patientenrelevanten Endpunkt ein:	Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie A-WARD-4 als niedrig eingestuft. Auf Ebene der Endpunkte führt die mangelnde Verblindung der Prüfintervention vs. der aktiven Vergleichssubstanz bei subjektiv berichteten Endpunkten zu einem als hoch eingestuftes Verzerrungspotenzial. Entsprechend wurde für folgende Endpunkte das Verzerrungspotenzial abweichend von der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers als hoch eingeschätzt: EQ-5D-VAS, Abbruch wegen UE, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker ≤ 70 mg/dl), Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Pankreatitis, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (auf Basis der SOC-Gesamtrate), Dyspepsie und Reaktionen an der Injektionsstelle. Bei dem Endpunkt SUE handelt es sich demgegenüber um einen Endpunkt mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen. Für die Aussagesicherheit für die Ergebnisse zu diesen Endpunkt kann somit von einem Hinweis auf einen geringeren Schaden unter der Behandlung von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin ausgegangen werden. Hinsichtlich der Interpretation der Daten zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen ist festzustellen, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten Ereignisse wie Übelkeit, Erb-

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„*Bezüglich nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien wurden vom IQWiG ein Beleg und ein Hinweis für einen Vorteil von Insulin glargin gezeigt, jedoch wurde in den Studien keine Anpassung der Injektionshäufigkeit von NPH-Insulin an individuelle Gegebenheiten vorgenommen, so dass die Vergleichbarkeit der Gruppen eingeschränkt war*“. (https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1280/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_ZD.pdf) Aus Sicht von Lilly sollten nicht schwere nächtliche Hypoglykämien daher auch in der Nutzenbewertung von Dulaglutid als patientenrelevanter Endpunkt Berücksichtigung finden, insbesondere auch vor dem Hintergrund des Studiendesigns von AWARD-4 (Dossier Dulaglutid, Modul 4D, Abschnitt 4.3.1.2.1 *Studiendesign und Studienpopulationen*): In dieser Studie liegt die besondere Situation vor, dass ein Mahlzeiteninsulin in zieltitrierter Dosierung in beiden Behandlungsgruppen Bestandteil der Therapie war. Damit war das Hypoglykämierisiko über den Tag auch in der Dulaglutid-Gruppe zu einem wesentlichen Teil vom Insulinanteil bestimmt.	rechen, Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbunden sind. Es ist daher fraglich, inwieweit einzelne Symptome getrennt voneinander und als eine jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können bzw. es zu einer Überschätzung des durch Dulaglutid verursachten Schadens kommt. In Bezug auf die unter einer Behandlung mit Dulaglutid auftretenden spezifischen Nebenwirkungen in Form von Ereignissen, die den Gastrointestinaltrakt betreffen, ist zudem anzumerken, dass sich diese auch als Abbruchgründe im Endpunkt *Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)* wiederfinden und es somit zu einer doppelten Betrachtung und damit ggf. zu einer Überschätzung von Schadensaspekten in der Kategorie Nebenwirkungen kommt. Detaillierte Angaben zum zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte während der Studie liegen nicht vor. Es sind lediglich Angaben zu den Zeitpunkten 0, 26 und 52 Wochen vorhanden. Aus der Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert von < 6,5 bzw. < 7 (zu Woche 52 im 1,5 mg Dulaglutid-Behandlungsarm: 36,7 % bzw. 58,5 % vs. im Insulin glargin-Behandlungsarm: 30,4 % bzw. 49,3 %) ergeben sich jedoch keine Hinweise darauf, dass sich die Blutzuckersenkung zwischen dem Dulaglutid-Behandlungsarm und dem Insulin-Behandlungsarm deutlich unterscheidet. Es ist somit nicht von einer eingeschränkten Interpretierbarkeit der Studienergebnisse (beispielsweise für den Endpunkt Hypoglykämie) auszugehen.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Während der Nacht entfällt aber der Einfluss des Mahlzeiteninsulins, so dass Hypoglykämien in den Nachtstunden im Wesentlichen mit den jeweiligen Therapien, hier also Dulaglutid bzw. Insulin glargin, assoziiert sind. Um dieser Besonderheit sowie der klinischen Relevanz nächtlicher Hypoglykämien Rechnung zu tragen, wurden in AWARD-4 nächtliche Hypoglykämien, definiert als Hypoglykämien, die vom Schlafengehen bis zum morgendlichen Aufwachen auftraten, gesondert erfasst und bewertet. Die klinische Relevanz der nächtlichen Hypoglykämien leitet sich unter anderem von folgenden Besonderheiten her: • Während des Tages können die Patienten regelmäßig Glukosemessungen durchführen, der Unterzuckerung kann vorgebeugt werden oder die Unterzuckerung kann, selbst wenn eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung vorliegt, rechtzeitig erkannt und gezielt behandelt werden. Das Studienprotokoll zu AWARD-4 sah entsprechende, regelmäßige Blutglukose Messungen und ein regulierendes Eingreifen bereits bei Glukosewerten von 70 mg/dl vor, entsprechend den Empfehlungen der EMA und ADA (14). Für nächtliche Hy-	In der Abwägung der Effekte unter einer Behandlung mit Dulaglutid für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird der Hinweis auf einen geringeren Schaden in der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt SUE durch die Anhaltspunkte für einen größeren Schaden bei insgesamt sieben Endpunkten der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen abgeschwächt. Die für die Endpunkte *Abbruch wegen UE*, *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie* und *Appetitlosigkeit* vorliegenden Nachteile stellen den Vorteil von Dulaglutid bei den SUE jedoch nicht gänzlich in Frage. In der Gesamtbetrachtung weist die Studie AWARD-4 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene in Verbindung mit einem zumeist hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aufgrund mangelnder Verblindung der Prüfintervention vs. der aktiven Vergleichssubstanz auf. Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, die sich insbesondere hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen ergeben könnten, rechtfertigen eine Herabstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt, so dass hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird. **Fazit:** Für die Behandlung erwachsener Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung liegt in der Gesamtbetrach-

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	poglykämien, also zur Schlafenszeit, entfällt dieses Regulativ. Im Schlaf gibt der Patient wie bereits erwähnt die Kontrolle über seine Krankheit ab. • Darüber hinaus ist die physiologische Gegenregulation bei Patienten mit T2DM oft gestört, sodass der Aufwachreiz durch die reaktive Katecholaminausschüttung ausbleibt und der Patient den nächtlichen Unterzuckerungen besonders lange ausgesetzt ist: Chow *et al* (30) fanden im Rahmen kontinuierlicher Glukosemessungen bei Patienten mit Typ 2 Diabetes eine durchschnittliche Dauer nächtlicher Hypoglykämien (definiert als interstitielle Glukosekonzentration ≤ 3,5 mmol/l bzw. 63 mg/dl) von 170 ± 112 min gegenüber nur 62 ± 42 min am Tage. • Nächtliche Hypoglykämien werden insgesamt selten bemerkt. Weniger als 10 % der in der genannten Untersuchung von Chow et al. (30) gemessenen Hypoglykämien wurden von den Patienten unmittelbar bemerkt. In einer anderen Untersuchung mit kontinuierlicher Glukosemessung wurde (bei abgeschaltetem Alarm) festgestellt, dass innerhalb von drei Tagen bei 69 % der Patienten (T2DM) nächtliche Hypoglykämien mit Glukosewerten unter 70 mg/dl auftraten; die mitt-	tung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Humaninsulin vor. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Dulaglutid (in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Vor dem Hintergrund der fehlenden Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten und zur Sicherheit sowie der Abschwächung des Vorteils bei der Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen durch als kontrollierbar und behandelbar eingestuften gastrointestinalen nicht schwere Nebenwirkungen kann insgesamt nicht von einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ausgegangen werden. Eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen ist daher nicht gerechtfertigt. Für die Kombination von Dulaglutid in Kombination mit Insulin außer der ausschließlichen Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin

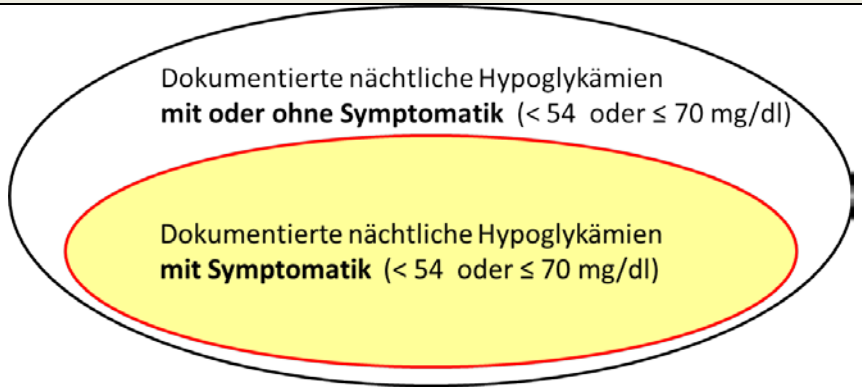
Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lere Dauer dieser einzelnen Episoden lag bei 56 Minuten. Keine einzige der nächtlichen Hypoglykämien war von den betroffenen Patienten bemerkt worden (31). Innerhalb des *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) mit Patienten mit Typ 1 Diabetes traten 55 % aller schweren Hypoglykämien in der Nacht und 43 % aller Hypoglykämien in den Stunden zwischen Mitternacht und acht Uhr morgens auf (32, 33). • Als mögliche Folgen nächtlicher Hypoglykämien wurden sowohl kardiale (34) als auch zerebrale Ereignisse beschrieben. Auf individueller Ebene und in unmittelbarer Folge wird über erhebliche Beeinträchtigungen am Folgetag durch schlechten Schlaf geklagt. • Die Kosten hinsichtlich eines Produktivitätsverlustes durch nicht schwere Hypoglykämie-Ereignisse in der Nacht werden als deutlich höher angegeben als für Hypoglykämien am Tag (35). In der AWARD-4 Studie wurden die Inzidenz und die Hypoglykämierate für beide Schwellenwerte (< 54 mg/dl und ≤ 70 mg/dl) bei den nächtlichen Hypoglykämien für die ITT-Population ohne	(mit oder ohne orales Antidiabetikum) legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor.

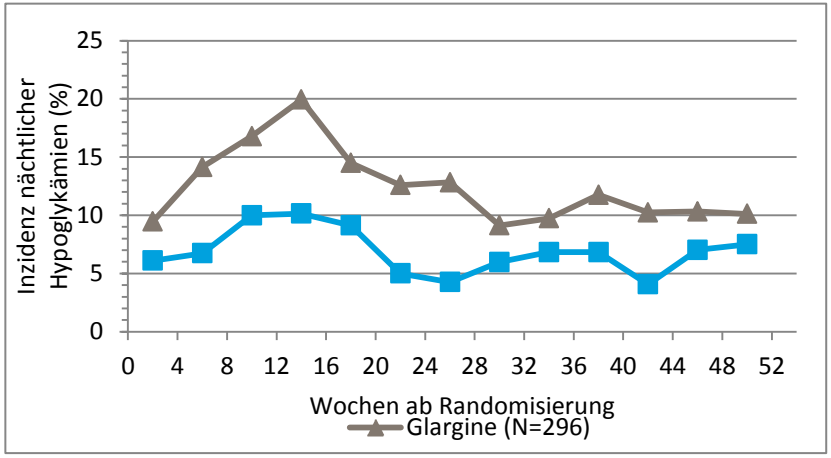
Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	post-rescue Werte ausgewertet: (1) alle nächtlichen Hypoglykämien mit und ohne Symptomatik für beide Schwellenwerte < 54 mg/dl oder ≤ 70 mg/dl (Auswertungen wurden im Dossier eingereicht) und daraus als Teilmenge zusätzlich (2) alle nächtlichen Hypoglykämien mit Symptomatik und den Schwellenwerten < 54 mg/dl oder ≤ 70 mg/dl (ca. 80 % der Gesamtgruppe; Auswertungen wurden mit dieser Stellungnahme nachgeliefert). Das folgende Schaubild illustriert die Art der Auswertungen zu den nächtlichen Hypoglykämien:	

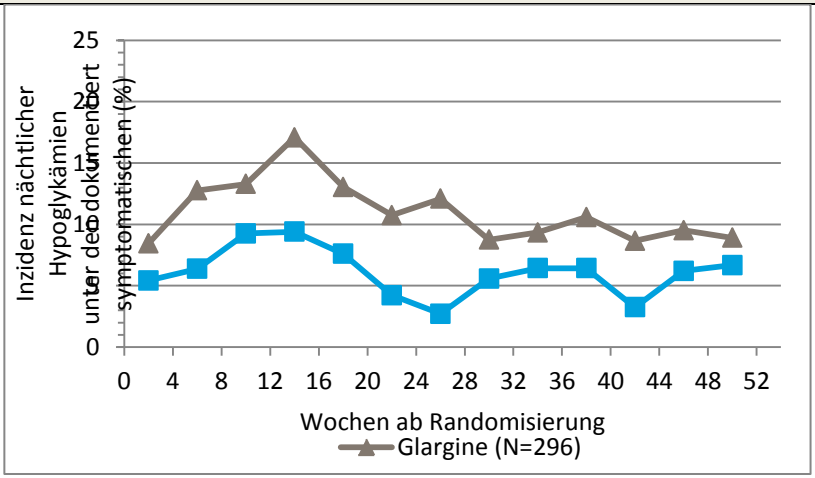
Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Die Auswertung zeigte konsistent eine Überlegenheit von Dulaglutid (siehe auch Dossier Dulaglutid, Modul 4D): Sowohl die Inzidenz als auch die Rate der nächtlichen Hypoglykämien war unter Dulaglutid signifikant geringer als unter Insulin glargin. Dies gilt sowohl für die beschriebenen Auswertungen nach (1) als auch (2) (27). Die Abbildungen 4 und 5 (27) zeigen die Inzidenzen für alle nächtlichen und für die dokumentierten symptomatischen nächtlichen Hypoglykämien im 52-wöchigen Verlauf. Man erkennt, dass die Zahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie unter Dulaglutid 1,5 mg zu jedem Zeitpunkt geringer ist als unter	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insulin glargin.  **Abbildung 4**: Inzidenz (gemäß Auswertung (1)): Alle nächtlichen Hypoglykämien (<54 mg/dl) - Verlauf in 4-Wochen-Intervallen über 52 Wochen	

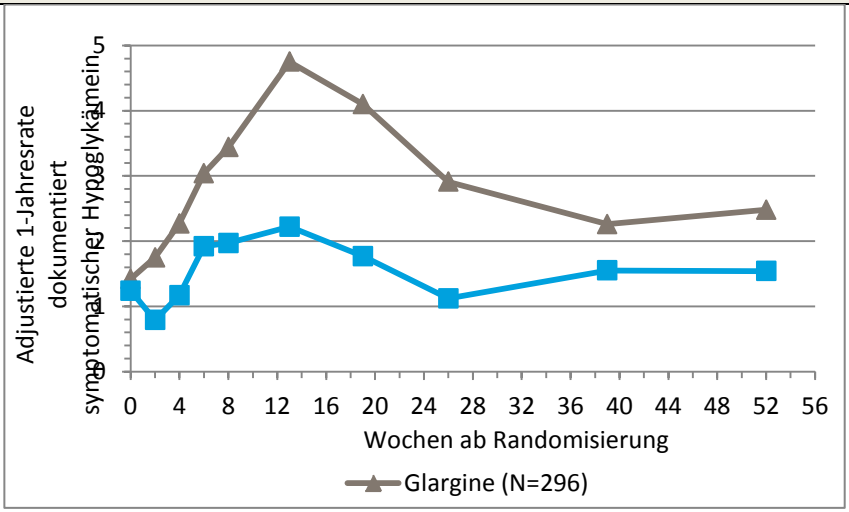
Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 **Abbildung 5:** Inzidenz (gemäß Auswertung (2)): Dokumentierte symptomatische nächtliche Hypoglykämien (<54 mg/dl) – Verlauf in 4-Wochen-Intervallen über 52 Wochen Darüber hinaus war auch die Rate nächtlicher Hypoglykämien (< 54 mg/dl) unter Dulaglutid 1,5 mg deutlich geringer als unter Insulin glargin. In der Gruppe mit Dulaglutid 1,5 mg ergab sich für das gesamte Jahr eine beobachtete Rate pro Patient und pro	

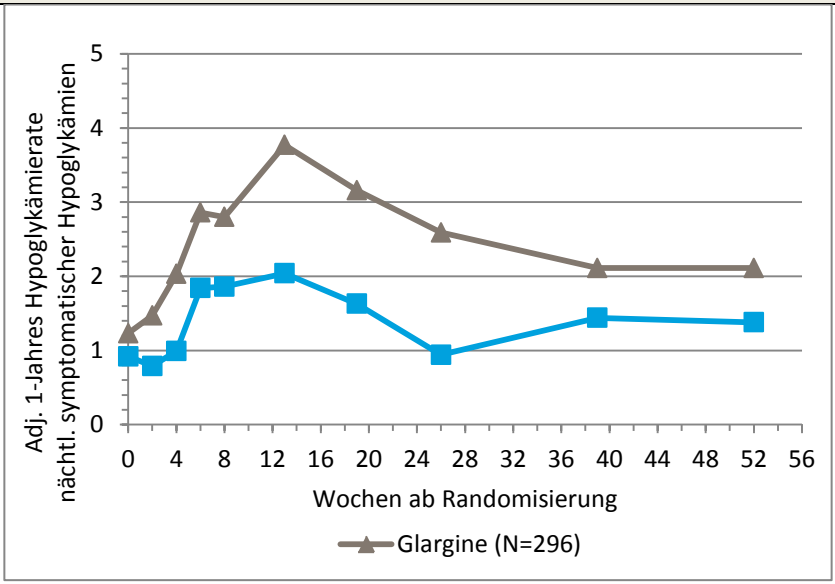
Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Jahr von 1,4 gegenüber 2,8 unter Insulin glargin (p<0,001). Die Auswertung zu dokumentierten symptomatischen nächtlichen Hypoglykämien (<54 mg/dl) zeigte konsistente Ergebnisse (1,3 unter Dulaglutid 1,5 mg versus 2,4 unter Insulin glargin; p=0,003). Eine Dokumentation im Verlauf über 52 Wochen nach Visiten zeigte die größte Differenz der Hypoglykämierate etwa nach den ersten drei Behandlungsmonaten; am Ende der Studienzeit ist die Differenz, ähnlich wie für die Inzidenz, geringer, aber zeigt einen anhaltenden Vorteil für Dulaglutid (siehe Abbildungen 6 und 7 aus (27)).	

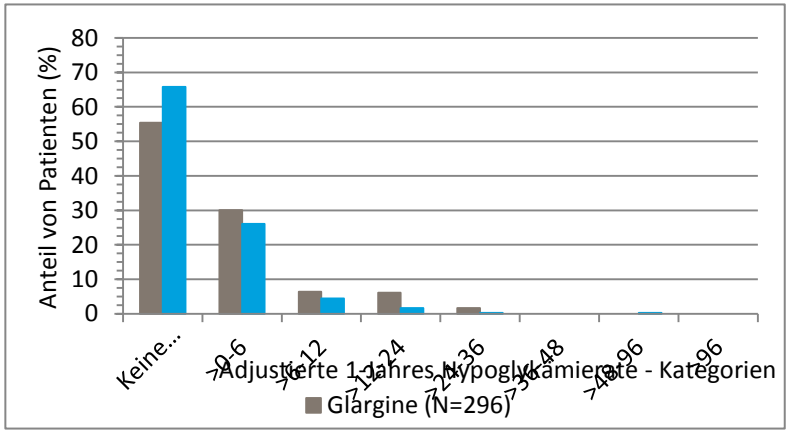
Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 **Abbildung 6**: Adjustierte 1-Jahresraten (gemäß Auswertung (1)): Nächtliche Hypoglykämien (< 54 mg/dl) – Verlauf nach Visiten über 52 Wochen	

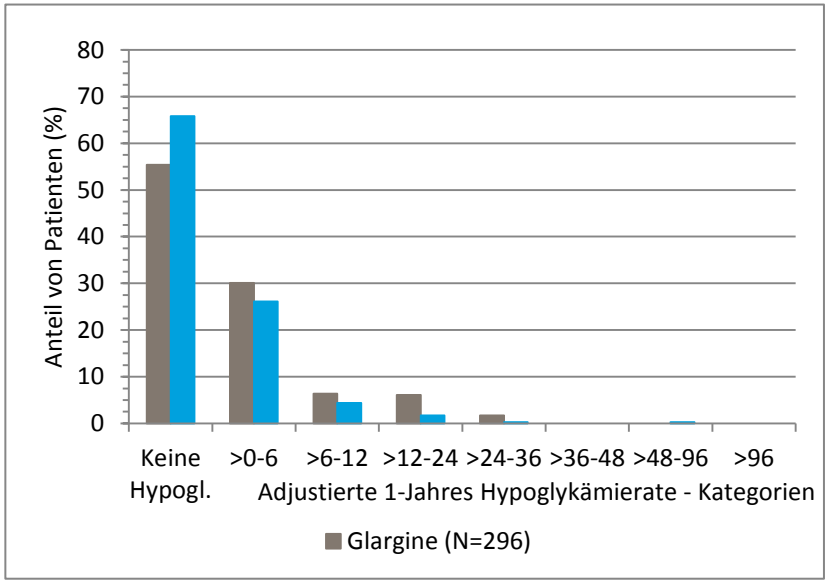
Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 **Abbildung 7**: Adjustierte 1-Jahres Hypoglykämierate (gemäß Auswertung (2): Nächtliche bestätigte symptomatische Hypoglykämien (< 54 mg/dl): Verlauf nach Visiten über 52 Wochen) Wenn man zur Gesamtbeurteilung die Belastung durch nächtliche Hypoglykämien pro Patient deskriptiv auch anhand der Häufigkeit betrachtet, so ergibt sich ein noch deutlicheres Bild des Vorteils für die mit Dulaglutid behandelten Patienten. Zusätzlich	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu dem höheren Anteil unter den mit Dulaglutid behandelten Patienten, die keine einzige nächtliche Hypoglykämie berichteten, berichteten auch die Patienten mit Hypoglykämien weniger Ereignisse im Vergleich zu den mit Insulin glargin behandelten Patienten. Im Mittel über alle Patienten hinweg traten nächtliche Hypoglykämien unter Dulaglutid 1,5 mg also nur etwa alle 9 Monate und unter Insulin glargin doppelt so häufig, nämlich alle 4-5 Monate, auf (Abbildung 8 und 9 aus (27)). 	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 8: 1-Jahresrate (gemäß Auswertung (1)): Nächtliche Hypoglykämien (<54 mg/dl) – Anteile Patienten mit unterschiedlicher Häufigkeit von Hypoglykämien pro Jahr  **Abbildung 9**: 1-Jahresraten (gemäß Auswertung (2)): Dokumentierte symptomatische nächtliche Hypoglykämien (<54 mg/dl) - Anteile Patienten mit unterschiedlicher Häufigkeit von Hypoglykämien pro Jahr	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.101	Aufgrund der Vorteile von Dulaglutid bei Inzidenz und Rate nächtlicher Hypoglykämien sieht Lilly für Dulaglutid 1,5 mg einen weiteren **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. 3.5 Interpretation der Hypoglykämien in Zusammenhang mit HbA_{1c}-Reduktion: kombinierte Endpunkte Das IQWiG folgt dem pU "*dahin gehend…, dass der HbA_{1c}-Wert zur Interpretation von Hypoglykämien im Studienverlauf eine wichtige Variable darstellt*." Es wird ebenfalls eingeräumt, dass "*der HbA_{1c}-Ausgangswert zu Studienbeginn für die Entscheidung Therapieeskalation (ja/nein) relevant*" sei. Im Unterschied zur üblichen Praxis in klinischen Studien zieht aber das IQWiG den HbA_{1c}-Wert bzw. seinen Verlauf nicht zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und des Therapieerfolges heran, sondern nur zur Beurteilung der Hypoglykämien. Dieses Vorgehen betrachtet Lilly grundsätzlich auch als plausibel, da die Therapieziele "Glykämiekontrolle" und "Vermeidung von Hypoglykämien" miteinander konkurrieren können und daher nicht unabhängig voneinander betrachtet werden sollten. Während in früheren Nutzenbewertungen diese Abhängigkeit	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.100	vor allem anhand des Verlaufs der Parameter HbA_{1c} und Hypoglykämie-Inzidenz über Studiengruppen und Zeit berücksichtigt wurde, gehen diese beiden Größen in den Studien mit Dulaglutid in einen zusammengesetzten Endpunkt ein, nämlich den Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert unter 7 % erreichten, ohne dass eine Hypoglykämie aufgetreten war. Dieser zusammengesetzte Endpunkt berücksichtigt auch den Umstand, dass eine relevante HbA_{1c}-Änderung nicht die aktuelle Blutzuckersituation widerspiegelt, sondern die Blutzuckereinstellung über die Zeit reflektiert, da er die Anreicherung von glykiertem (zuckergebundenem) Hämoglobin in den Erythrozyten repräsentiert und seine Veränderung somit auch von deren Lebensdauer (8 - 12 Wochen) beeinflusst wird. Solche zusammengesetzten Endpunkte sind auch im Sinne des IQWiG patientenrelevant, da sie den Zusammenhang von Glykämiekontrolle bzw. therapeutischem Erfolg und Hypoglykämien (und ggf. die Gewichtsentwicklung) auf der Ebene des einzelnen Patienten direkt berücksichtigen. Unter Dulaglutid 1,5 mg erreichten in der Studie AWARD-4 signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c}-Wert unter 7 %, nämlich 58,5 % der Patienten in dieser Behandlungsgruppe. Bei mehr als der Hälfte von ihnen waren außerdem keine bestätigten	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.64 S.124	symptomatischen Hypoglykämien mit Blutglukosewerten unter 54 mg/dl aufgetreten. Damit erreicht fast jeder dritte Patient (32,4 %), der mit Dulaglutid 1,5 mg behandelt wurde, diesen kombinierten Endpunkt. Dieser Anteil war signifikant höher als in der mit Insulin glargin behandelten Studiengruppe, in der nur jeder fünfte Patient (20%) diesen kombinierten Endpunkt erreichte. Bezieht man zusätzlich die Gewichtsentwicklung, die vom IQWiG ergänzend berichtet wurde, in einen kombinierten Endpunkt mit ein, indem man die Anteile von Patienten vergleicht, die den gewünschten HbA_{1c}-Bereich ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme erreichen, zeigt sich ein weiterer Vorteil von Dulaglutid: Während unter Insulin glargin nur 14 von 296 Patienten, das sind knapp 5 %, diesen Endpunkt erreichen, sind es unter Dulaglutid trotz Kombination mit dem Mahlzeiteninsulin gut dreimal so viele Patienten, nämlich 46 von 295 oder 15,6 %. Die Betrachtung der kombinierten Endpunkte stützt die positiven Effekte von Dulaglutid in der Reduktion (nächtlicher) bestätigter symptomatischer Hypoglykämien einerseits und verdeutlicht andererseits, dass unter Dulaglutid signifikant mehr Patienten die in der NVL geforderten Therapieziele (5), d.h. eine HbA_{1c}-	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Reduktion ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko und ohne die unter Insulin sehr häufige Gewichtszunahme, erreichen. In der Gesamtschau der Endpunkte ergibt sich hieraus für Lilly in der Kategorie "Morbidität/Verringerung von Nebenwirkungen" ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. 3.6 <u>Saldierung der Nebenwirkungen mit dem zuerkannten Zusatznutzen</u> Für das AWG-D – Dulaglutid in Kombination mit Insulin – erkennt das IQWiG die geringere Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) als Hinweis auf einen beträchtlich geringeren Schaden an. Dem stellt es jedoch insgesamt sieben Endpunkte - Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Dyspepsie und verminderter Appetit - mit jeweils einem Anhaltspunkt für einen größeren Schaden gegenüber und stuft in der Gesamtbetrachtung den Hinweis ab zu einem Anhaltspunkt für einen geringeren Zusatznutzen von Dulaglutid. Dieser ungewichteten Saldierung von Nebenwirkungen unterschiedlichen Grades stimmt Lilly nicht zu.	In der Abwägung der Effekte unter einer Behandlung mit Dulaglutid für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird der Hinweis auf einen geringeren Schaden in der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt SUE durch die Anhaltspunkte für einen größeren Schaden bei insgesamt sieben Endpunkten der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen abgeschwächt. Die für die Endpunkte *Abbruch wegen UE*, *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie* und *Appetitlosigkeit* vorliegenden Nachteile stellen den Vorteil von Dulaglutid bei den SUE jedoch nicht gänzlich in Frage. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich ein geringer Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin in Kombination mit Metformin. Dieser ist begründet in der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen. Dem gegenüber steht zwar ein größerer Schaden hinsichtlich der Anzahl an Therapieabbrüchen auf-

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.42 S.81/ 82	Die genannten einzelnen Beschwerden sind keine unabhängigen Ereignisse, sondern als "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" für die Klasse der GLP-1 Rezeptoragonisten bekannt und wurden auch für Dulaglutid erwartet. Im Rahmen der Studien mit Dulaglutid wurden sie daher als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse erfasst. Als mögliche Ursache für die gastrointestinale Symptomatik werden Komponenten des Wirkmechanismus der GLP-1 Rezeptoragonisten diskutiert, insbesondere die Hemmung der Magenmotilität sowie eine zentralnervöse Beeinflussung des Sättigungsgefühls. Die einzelnen Erscheinungsformen sind zum Teil eng miteinander verbunden und können nicht als eine jeweils separate Schadenskategorie betrachtet werden. Die Darstellung und Bewertung der Inzidenz (Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis) für die übergeordnete Kategorie "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts" sowie zusätzlich für jede genannte Subkategorie führt dazu, dass ein Patient mit mehreren klinischen Symptomen auch in mehreren Kategorien erscheint und somit die Inzidenz solcher Ereignisse überrepräsentiert ist. 3.7 <u>Gewichtung der gastrointestinalen Nebenwirkungen</u>	grund von unerwünschten Ereignissen sowie der gastrointestinalen Nebenwirkungen, welcher jedoch nach Abwägung der jeweiligen klinischen Relevanz eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht rechtfertigt.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.42	Das Auftreten therapieassoziierter gastrointestinaler Symptome unter Dulaglutid ist für die große Mehrheit der Patienten auf die ersten vier Behandlungswochen beschränkt. Bereits im zweiten betrachteten vierwöchigen Intervall (5.-8.Woche) lag die Inzidenz nur noch bei 6 % (unter Insulin glargin 1,7 %) (25). Spätestens ab etwa der sechzehnten Behandlungswoche wurden gastrointestinale Beschwerden in beiden Gruppen nur noch in einzelnen Fällen berichtet. Die Mehrzahl aller berichteten Ereignisse war zudem leicht bis mäßig. Ebenso stuft das IQWiG diese Nebenwirkung als "nicht schwerwiegend" ein. Wegen gastrointestinaler UE beendet wurde die Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg im Rahmen der AWARD-4 Studie nur von 15 Patienten (5,1 %). In den meisten Fällen (n=8 bzw. 2,7 %) war Übelkeit der Abbruchgrund, Appetitlosigkeit veranlasste nur einen Patienten zum Absetzen der Studienmedikation. In 10 der 15 Fälle wurde Dulaglutid innerhalb der ersten vier Wochen abgesetzt. Betrachtet man die Studien AWARD-1 bis -5 mit insgesamt 1671 Patienten unter Dulaglutid 1,5 mg, so sieht man eine Abbruchrate wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen - Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie und Appetitlosigkeit – von 3,5 %, betroffen waren insgesamt 59 der 1671 Patienten. Auch in der Gesamtschau war Übelkeit mit 1,9 % der Patienten der	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.82	häufigste Abbruchgrund, Appetitlosigkeit steht mit 2 Patienten auf dem letzten Platz. Grundsätzlich ist zu hinterfragen, ob Appetitlosigkeit als unerwünschte Nebenwirkung zu werten ist, da GLP-1 Analoga aufgrund ihres Wirkmechanismus ein Sättigungsgefühl erzeugen, was durchaus als Appetitlosigkeit interpretiert und berichtet werden kann. Wir sehen unter den unerwünschten Ereignissen, die das IQWiG in ihrer Summe als größeren Schaden von beträchtlichem Ausmaß wertet, Ereignisse, die • in der großen Mehrzahl von leichtem bis mäßigem Grad sind, • nur in wenigen Fällen zum Absetzen der Behandlung führen, • vorübergehend sind und in den meisten Fällen während der ersten Behandlungswochen abklingen und • den Patienten normalerweise nicht gesundheitlich ge-	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.83	fährden und ihm keinen bleibenden Schaden zufügen. Diese Ereignisse wiegen – gemäß IQWiG - den Vorteil, den Dulaglutid den Patienten aufgrund der geringeren Gefährdung durch SUE, darunter schwere Hypoglykämien, bietet, teilweise auf. Aus Sicht von Lilly gehören zu den positiven Aspekten von Dulaglutid in der Kombination mit Insulin, die dem potenziellen Schaden durch gastrointestinale Nebenwirkungen entgegenstehen, nicht allein die geringere Inzidenz von SUE, sondern außerdem • eine signifikant geringere Rate an bestätigten symptomatischen Hypoglykämien, • eine signifikant geringere Inzidenz und Rate nächtlicher (bestätigter symptomatischer) Hypoglykämien, • ein deutlicher Vorteil hinsichtlich kombinierter Endpunkte (HbA_{1c}-Zielerreichung in Kombination mit dem Ausbleiben von Hypoglykämien und Gewichtszunahme).	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lilly betrachtet daher die Herabstufung des Zusatznutzens durch die Saldierung der Effekte als nicht gerechtfertigt. In ähnlicher Weise hat der G-BA bereits früher eine Saldierung unterschiedlich schwerer UE kritisch bewertet: "*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*", heißt es in den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung Albiglutid. (https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3159/2015-03-19_AM-RL-XII_Albiglutid_2014-10-01-D-132_TrG.pdf) In der Abwägung der positiven und negativen Effekte von Dulaglutid ergibt sich für Lilly ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne OAD).	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.101	**4. Unterstützende Evidenz zur Zusatznutzenbewertung aus Patientenpräferenz und gesundheitsbezogener Lebensqualität** Die Ergebnisse zur Lebensqualität, die im Rahmen der im Dossier bewerteten Studien dargestellt wurden, wurden in der Bewertung des IQWiG mit der Begründung nicht berücksichtigt, die verwendeten Instrumente seien für die Zielpopulation nicht angemessen validiert (vgl. Abschnitt 6.4 der Stellungnahme). Lilly hat begleitend zum klinischen Studienprogramm eine Patientenpräferenzstudie im Therapiegebiet des Typ 2 Diabetes durchgeführt, um zu evaluieren, welche Faktoren und Bedingungen im Rahmen der Krankheit und ihrer Behandlung von besonderer Relevanz für die allgemeine und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten sind. Die Ergebnisse unterstreichen die herausragende Bedeutung, welche die Häufigkeit von Injektionen und der Einfluss der Therapie auf das tägliche Leben für die Patienten haben und betonen erneut die Rolle, die Häufigkeit von Hypoglykämien und das Körpergewicht haben.	Es liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich. Der Endpunkt „Patientenpräferenz bezüglich Faktoren und Bedingungen im Rahmen der Krankheit und ihrer Behandlung“, ist nicht geeignet, Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität valide zu erfassen und somit einen patientenrelevanten Zusatznutzen in den entsprechenden Domänen nachzuweisen. Vorteile, die bspw.aus der Applikationsfrequenz oder der Applikationsart abgeleitet werden, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dass die Ergebnisse im IQWiG Bericht zur Nutzenbewertung keinen Eingang gefunden haben, ist für Lilly nicht nachvollziehbar, da die Studie den deutschen Versorgungskontext widerspiegelt und mittels *Conjoint*-Analyse, also einer vom IQWiG anerkannten Methode zur Ermittlung von Patientenpräferenzen, durchgeführt wurde. Daher möchte Lilly Methodik und Ergebnisse der Präferenzstudie im Folgenden noch einmal kurz darstellen. Mit Hilfe der *Conjoint*-Analyse können Patientenpräferenzen indirekt anhand einer eigens für die jeweilige Fragestellung entwickelten Abfragematrix ermittelt werden. Dabei wählen die Befragten in aufeinanderfolgenden Entscheidungsszenarien aus jeweils zwei fiktiven Patientenprofilen, die sich in der Ausprägung mehrerer vordefinierter Attribute unterscheiden, denjenigen Patienten aus, dem es ihrer Ansicht nach besser geht. Ziel ist es, die Wichtigkeit der einzelnen Attribute für den Patienten indirekt durch das Auswahlverfahren zu ermitteln, um dann die am häufigsten präferierte Alternative zu identifizieren. In Ergänzung zu den in den klinischen Studien eingesetzten Instrumenten zur Lebensqualität, die in Abschnitt 6.3 dieser Stel-	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lungnahme diskutiert werden, wurde für den deutschen Versorgungskontext eine indirekte Befragung der Patienten, die vor ihrer ersten injektablen Therapie stehen oder die bereits eine injektable Therapie erhalten, durchgeführt. Es wurde untersucht, welche therapiebezogenen Attribute aus der Perspektive von Patienten bedeutsam sind und welche relativen Wertigkeiten diese besitzen. Der Hauptteil der Studie umfasste 260 Patienten, die eine orale Diabetestherapie erhalten hatten und im Zeitraum von ein bis drei Jahren auf eine injektable Diabetestherapie umgestellt wurden (GLP-1-Rezeptoragonist einmal wöchentlich, GLP-1-Rezeptoragonisten täglich, Basalinsulin-unterstützte orale Diabetestherapie, supplementäre Insulintherapie, intensivierte konventionelle Insulintherapie). In den vorgeschalteten qualitativen psychologischen Tiefeninterviews wurden insgesamt die aus Sicht der Patienten wichtigsten Attribute identifiziert, aus denen ein fachübergreifendes Expertengremium in mehreren Schritten die entsprechende *Conjoint*-Matrix entwickelte. Daraus resultierten insgesamt die aus Patientensicht zehn therapierelevantesten Attribute mit zwei bis maximal fünf Ausprägungen je Attribut. Diese ausgewählten zehn Attribute wurden hinsichtlich ihrer Unabhängigkeit voneinander	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bewertet. Die Bewertung erfolgte über das *Partial Profile*-Design, um die Komplexität der Auswahlmöglichkeiten zu reduzieren und um nicht plausible Kombinationsmöglichkeiten von Attributen zu vermeiden. Auf dieser Grundlage wurden 250 verschiedene Auswahlentscheidungen generiert, die von jedem Befragten in 25 Paarvergleichen bewertet wurden. Dabei musste jeder Befragte innerhalb eines Paarvergleiches von zwei verschiedenen Therapieprofilen das präferierte Gesamtprofil (als Kombination mehrerer Attribute) nach seinen persönlichen Präferenzen auswählen. Ziel dieses Auswahlprozesses ist es, die aus Patientensicht relevantesten Attribute einer optimalen injektablen Diabetestherapie mit Hilfe des dekompositionellen Verfahrens einer *Conjoint*-Analyse zu ermitteln. Zur Auswertung der *Conjoint*-Daten wurden die Teilnutzenwerte für jede Ausprägung mit Hilfe des hierarchischen *Bayes*-Ansatzes geschätzt, der zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit für die Auswahl einer Alternative ein multinominales Logit-Modell zugrunde legt. Basierend auf den Teilnutzenwerten wurden die relativen Wichtigkeiten bestimmt, die die Befragten den zehn Attributen zuwiesen. Die Teilnutzenwerte wurden so standardi-	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	siert, dass die Kombination der schlechtesten Ausprägungen einen Gesamtnutzenwert von 0 und die Kombination der besten Ausprägungen einen Gesamtnutzenwert von 100 ergibt (siehe folgende Abbildung). **Attribut** / 1 / 2 / 3 / 4 / 5 1 Einstellungsmöglichkeit der Blutzuckerwerte: Blutzuckerwerte bei Bedarf direkt selbst einzustellen ist vorgesehen / Blutzuckerwerte direkt bei Bedarf einzustellen ist nicht vorgesehen 2 Häufigkeit von Unterzuckerungen: häufig / gelegentlich / selten 3 Körpergewicht: Die Therapie kann Gewichtsabnahme mit sich bringen. / Die Therapie hat keinen Einfluss auf das Gewicht. / Durch die Therapie kann es zu Gewichtszunahme kommen. 4 Übelkeit als Nebenwirkung: Nebenwirkungen, die üblicherweise meist zu Therapiebeginn auftreten (Übelkeit, Durchfall, Erbrechen) / Keine Übelkeit, kein Erbrechen oder Durchfall 5 Diabeteswirkstoff (Insulin/nicht Insulin): injektabler Wirkstoff Insulin / injektabler Wirkstoff GLP-1 (mit ähnlicher Wirksamkeit wie Insulin; aber kein Insulin) 6 Zwischenmahlzeiten: regelmäßig, zwingend erforderlich / nicht erforderlich 7 Häufigkeit und Zeitpunkte der Injektion: 1x wöchentlich spritzen / 1x täglich spritzen: morgens oder abends / 2x täglich spritzen: morgens und abends / 3x täglich zu den Mahlzeiten spritzen (inkl. Dosis berechnen) / 5x täglich spritzen: morgens und abends sowie zu den Mahlzeiten 8 (Flexible Teilhabe am täglichen Leben): schränkt den Alltagsablauf so gut wie gar nicht ein / unterbricht den Alltagsablauf jeden Tag (zu den Mahlzeiten) 9 (Therapie und Lebensgefühl): ist ein guter Geist, der ein intaktes Lebensgefühl bewahrt / ist ein nerviger Dauerbegleiter / ist wie ein Plagegeist, der das Leben überschattet und einen nie zur Ruhe kommen lässt 10 (Therapie findet innerhalb oder außerhalb von zuhause statt): kann ausschließlich innerhalb der eigenen vier Wände stattfinden / muss bei Bedarf auch außerhalb der eigenen vier Wände stattfinden Abbildung: 10: Conjoint-Matrix, Attribute und Ausprägungen Obwohl Nutzenwerte dimensionslos sind, werden in der Folge die Teilnutzenwerte zum besseren Verständnis in Prozent ange-	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geben, da die *Conjoint*-Matrix aus zehn Attributen besteht. Dabei ergaben sich als die fünf wichtigsten Attribute einer injektablen Diabetestherapie aus Sicht der Patienten: 1. Häufigkeit und Zeitpunkte der Injektion: 33,1 % 2. Einfluss der Therapie auf die Lebensführung und das allgemeine Lebensgefühl: 16,7 % 3. Häufigkeit von Unterzuckerungen, bzw. die Abwesenheit von Hypoglykämien: 15,0 % 4. flexible Teilhabe am Leben (10,6 %) 5. Körpergewicht (10,0 %) Erwartungsgemäß spielen somit lebensstilrelevante Attribute eine zentrale Rolle bei der Einschätzung des Gesamtnutzenwertes einer Diabetestherapie. So tragen die Attribute *Häufigkeit und Zeitpunkte der Injektion*, *Therapie und Lebensgefühl* sowie die *flexible Teilnahme am täglichen Leben* zusammen mit mehr als 60 % zu dem Gesamtnutzen bei, der sich aus zehn Attribu-	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten zusammensetzt. Insbesondere die Häufigkeiten und Zeitpunkte der Injektionen sind hier von Bedeutung, da diese maßgeblich in die tägliche Lebensführung eingreifen und sowohl das Lebensgefühl als auch die Möglichkeit, flexibel am täglichen Leben teilzunehmen, beeinflussen. Berücksichtigt man darüber hinaus die ebenfalls häufiger genannten patientenrelevanten Attribute wie Körpergewicht und Häufigkeit von Unterzuckerungen (Abwesenheit von Hypoglykämien), werden sogar 85 % des Gesamtnutzens erklärt. Daraus lässt sich schließen, dass auch aus Patientenperspektive die Vermeidung von Hypoglykämien bei der Auswahl einer Therapie des T2DM eine wichtige Rolle spielt.	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

1	**Einstellungsmöglichkeit der Blutzuckerwerte**	Blutzuckerwerte bei Bedarf direkt selbst einzustellen ist vorgesehen	Blutzuckerwerte direkt bei Bedarf einzustellen ist nicht vorgesehen			
	1,0	1,0	0,0			
2	**Häufigkeit von Unterzuckerungen**	häufig	gelegentlich	selten		
	15,0	0,0	11,0	15,0		
3	**Körpergewicht**	Die Therapie kann Gewichtsabnahme mit sich bringen.	Die Therapie hat keinen Einfluss auf das Gewicht.	Durch die Therapie kann es zu Gewichtszunahme kommen.		
	10,0	10,0	7,1	0,0		
4	**Übelkeit als Nebenwirkung**	Nebenwirkungen, die üblicherweise meist zu Therapiebeginn auftreten (Übelkeit, Durchfall, Erbrechen)	Keine Übelkeit, kein Erbrechen oder Durchfall			
	7,9	0,0	7,9			
5	**Diabeteswirkstoff (Insulin/nicht Insulin)**	injektabler Wirkstoff Insulin	injektabler Wirkstoff GLP-1 (mit ähnlicher Wirksamkeit wie Insulin; aber kein Insulin)			
	0,7	0,0	0,7			
6	**Zwischenmahlzeiten**	regelmäßig, zwingend erforderlich	nicht erforderlich			
	5,0	0,0	5,0			
7	**Häufigkeit und Zeitpunkte der Injektion**	1x wöchentlich spritzen	1x täglich spritzen: morgens oder abends	2x täglich spritzen: morgens und abends	3x täglich zu den Mahlzeiten spritzen (inkl. Dosis berechnen)	5x täglich spritzen: morgens und abends sowie zu den Mahlzeiten
	33,1	33,1	27,8	21,9	11,5	0,0
8	**(Flexible Teilhabe am täglichen Leben)**	schränkt den Alltagsablauf so gut wie gar nicht ein	unterbricht den Alltagsablauf jeden Tag (zu den Mahlzeiten)			
	10,6	10,6	0,0			
9	**(Therapie und Lebensgefühl)**	ist ein guter Geist, der ein intaktes Lebensgefühl bewahrt	ist ein nerviger Dauerbegleiter	ist wie ein Plagegeist, der das Leben überschattet und einen nie zur Ruhe kommen lässt		
	16,7	16,7	3,5	0,0		
10	**(Therapie findet innerhalb oder außerhalb von zuhause statt)**	kann ausschließlich innerhalb der eigenen vier Wände stattfinden	muss bei Bedarf auch außerhalb der eigenen vier Wände stattfinden			
	0,0	0,0	0,0			

Abbildung: 11: Gesamtnutzenwert je Attribut und Teilnutzenwerte der Ausprägungen

Insgesamt konnten mit der durchgeführten Präferenzstudie patientenrelevante Endpunkte bei Patienten mit einer injektablen Therapie identifiziert werden.

Je komplexer eine antidiabetische Therapie im Hinblick auf die Medikamentenapplikation, die Häufigkeit der Injektionen bzw.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Notwendigkeit von Blutglukosekontrollen ist, umso weniger gut lässt sich die Behandlung in den Alltag integrieren und umso mehr wird die Lebensqualität der Patienten beeinflusst. Insbesondere Häufigkeit und Zeitpunkte der Injektion hatten in einer Patientenpräferenzstudie den mit Abstand größten Teilnutzenwert aller zehn Attribute und trugen zu mehr als einem Drittel zum Gesamtnutzenwert bei, den Patienten mit einer Diabetestherapie assoziieren. Dies bedeutet, dass bei einer insulinbasierten Therapie aus der Sicht der Patienten ein erheblicher therapeutischer Bedarf in einer Reduzierung der Injektionshäufigkeit und der liberalen Wahl des Injektionszeitpunktes besteht. Für Patienten, die einer intensiven injektablen antidiabetischen Therapie bedürfen, stand bisher zum Beispiel eine intensivierte Insulintherapie im Sinne einer Basal-Bolus-Therapie mit einmal täglicher Gabe von Basalinsulin und Gabe eines kurzwirksamen Insulins zu den Mahlzeiten zur Verfügung. Mit Dulaglutid einmalwöchentlich anstelle eines Basalinsulins steht nun eine Alternative zur Verfügung, die statt täglicher Basalinsulin-Injektionen eine einmal wöchentliche Injektion ermöglicht. Zusätzlich können eine einfache Handhabung und die nur einmal wöchentliche Applikation die Umsetzung einer Therapie	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	durch die Patienten im Alltag erleichtern. Die Ergebnisse der Patientenpräferenzstudie zeigen, dass eine verminderte Anzahl von Injektionen (im Vergleich der injektablen Therapien) sowie der Einfluss der Therapie auf die Lebensführung und das allgemeine Lebensgefühl und die Abwesenheit von Hypoglykämien für Patienten maßgebliche Kriterien für die Auswahl einer Diabetestherapie und von großer Bedeutung für die Lebensqualität sind. Mit Dulaglutid lässt sich eine solche Verminderung der Injektionshäufigkeit bei gleichzeitig geringem intrinsischen Hypoglykämierisiko und einer verbesserten glykämischen Kontrolle erreichen. Daher sollten aus Sicht von Lilly die Ergebnisse der Patientenpräferenzstudie zur Therapie des Typ 2 Diabetes bei der Nutzenbewertung von Dulaglutid vom G-BA Berücksichtigung finden, denn sie unterstützen den Zusatznutzen, der konsistent über die genannten Endpunkte aufgezeigt werden konnte. Somit bedient Dulaglutid nicht nur die medizinisch-therapeutisch relevanten Anforderungen, sondern auch die der Patienten an eine Therapie, deren langfristiger Therapieerfolg eine hohe Therapieadhärenz erfordert.	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.15 Tab. 3	**5. Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens** Auf Basis der vorliegenden Stellungnahme sehen wir in Abweichung zur Bewertung des IQWiG insgesamt für • das AWG-B (Kombination von Dulaglutid mit Metformin) einen **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** und • für das AWG-D (Kombination von Dulaglutid mit Insulin) einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. <u>Dies begründet Lilly wie folgt für das AWG-B:</u> Für die Kombination von Dulaglutid mit Metformin liegen gegenüber der ZVT Metformin + Sulfonylharnstoff vier Studien für einen indirekten Vergleich vor. Aus Sicht von Lilly sind alle vier identifizierten Studien für einen indirekten Vergleich geeignet. Neben der bereits akzeptierten Studie HARMONY 3 sollte zumindest auch die Studie Nauck2007/Seck 2010 vom G-BA für eine Zusatznutzenbewertung herangezogen werden. Die Studienpopulationen von Nauck 2007/Seck 2010 stimmen mit der im Rahmen der Sensitivitäts-	Für die Zweifachkombination von Dulaglutid mit Metformin, wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, liegt kein Zusatznutzen vor. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer vier indirekte Vergleiche vorgelegt. - Indirekter Vergleich I (Studien H9X-MC-GBCF (AWARD-5, im Folgenden AWARD-5 genannt, Dulaglutid + Metformin) und Arechavaleta 2011 (Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin) - Indirekter Vergleich II (Studien H9X-MC-GBDE (AWARD-6, im Folgenden AWARD-6 genannt, Dulaglutid + Metformin) und LEAD-2 (Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Liraglutid + Metformin) - Indirekter Vergleich III (Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und Nauck 2007/Seck 2010 (Glipizid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin) - Indirekter Vergleich IV (Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und GLP 112753 (HARMONY 3, im Folgenden HARMONY 3 genannt, Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin +

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	analyse definierten Studienpopulationen der Studie AWARD-5 in allen relevanten Punkten überein. Unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalyse ergeben sich somit auch bezüglich der HbA_{1c}-Ausgangswerte in den Behandlungsgruppen zwischen den Studien (HbA_{1c}-Differenz < 0,3%) keine relevanten Unterschiede. Zusätzlich wurden für die Studie Nauck 2007/ Seck 2010 die vom IQWiG angeführten fehlenden Endpunkte im Bereich Nebenwirkungen nachberechnet und mit dieser Stellungnahme eingereicht (22). In den beiden Studien (HARMONY 3; Nauck2007/Seck2010), die mindestens in die Zusatznutzenbewertung Eingang finden sollten, können als patientenrelevante Vorteile vor allem die Reduktion der Hypoglykämien und die bessere HbA_{1c} -Absenkung sowie der höhere Anteil an Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert in einem therapeutisch gewünschten Zielbereich erreichten, und die Gewichtsabnahme unter Dulaglutid, im Vergleich zu einer signifikanten Gewichtszunahme unter Sulfonylharnstoff, genannt werden. Insbesondere zeigt sich in beiden Studien (HARMONY 3; Nauck2007/Seck2010) für die mit Dulaglutid behandelten Patienten eine signifikante Verringerung der	Metformin) **Indirekte Vergleiche I, II und III** Der indirekte Vergleich zwischen der Studien AWARD-5 und Arechavaleta 2011 (30 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da zum einen die Daten zu den Nebenwirkungen unvollständig waren und damit keine sachgerechte Gesamtaussage zum Zusatznutzen möglich ist. Zum anderen waren die Studienpopulationen der beiden Studien nicht hinreichend ähnlich. Gemäß der Einschlusskriterien in der Studie AWARD-5 sollte der HbA1c-Ausgangswert zwischen 7 und 9,5 % und in der Studie Arechavaleta 2011 zwischen 6,5 und 9,0 % liegen. Auch nach einer vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Sensitivitätsanalyse für die Studie AWARD-5 mit dem Ziel die Patientenpopulation hinsichtlich des HbA1c-Wertes an die Population der Studie Arechavaleta 2011 anzugleichen, bleiben relevante Unterschiede im mittleren HbA1c-Ausgangswert zwischen den Patientenpopulationen der betreffenden Behandlungsarme bestehen. Entsprechend lag der mittlere HbA1c-Ausgangswert in der Studie AWARD-5 mit 7,8 % oberhalb des Wertes in der Studie Arechavaleta 2011 (7,5 %). Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-6 und LEAD-2 (26 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da einerseits die Populationen der jeweiligen Studien in Bezug auf den Ausgangs-HbA1c-Wert nicht hinreichend ähnlich (Abweichung von 0,3 % zwi-

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (bestätigt symptomatisch; Cut-off ≤ 70 mg/dl) sowie in der Studie Nauck/ Seck 2010 zusätzlich eine signifikante Verringerung der • Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (gesamt; Cut-off ≤ 70 mg/dl) und • Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (bestätigt symptomatisch; Cut-off < 54/50 mg/dl). Statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Dulaglutid gab es in beiden Studien nur in der Kategorie "Nebenwirkungen" in Bezug auf die gastrointestinalen Nebenwirkungen. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind ein bekannter Klasseneffekt der GLP-1 Rezeptoragonisten. In den Dulaglutid-Studien waren jeweils etwa ein Drittel der Patienten betroffen, die Ausprägung der Nebenwirkungen war meist nur mild bis mäßig und die Dauer der Beschwerden kurz. Die Anzahl der Patienten, die gastrointestinale Ereignisse unter Dulaglutid berichteten, war in den direkten Vergleichsstudien zu anderen Vertretern der Klas-	schen den betreffenden Studienarmen) waren und andererseits auch die Senkung der HbA1c-Werte in den jeweiligen Liraglutidarmen der beiden Studien nicht vergleichbar war (Unterschied von 0,44 %). Weiterhin war in der Studie LEAD-2 nicht sichergestellt, dass die Patienten die für sie maximal tolerierbare Metformindosis erhalten hatten, da die tägliche Metformindosis nur bis maximal 2000 mg auftitriert werden konnte, so dass nicht für alle Patienten davon ausgegangen werden kann, dass diese tatsächlich das Einschlusskriterium „wenn Metformin alleine den Blutzucker nicht ausreichend senkt“ erfüllen. Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 (104 Wochen) wurde zunächst als ungeeignet für die Nutzenbewertung eingestuft, da aufgrund einer bestehenden Unvollständigkeit der Daten zu den Nebenwirkungen keine sachgerechte Gesamtaussage zum Zusatznutzen möglich ist. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten für den indirekten Vergleich III eingereicht. Auch nach Betrachtung der Gesamtheit der vorliegenden Daten ist der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 für die Ableitung des Zusatznutzens von Dulaglutid nicht geeignet, da die Studienpopulationen der beiden Studien nicht hinreichend ähnlich sind. Die Studie AWARD-5 schließt Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 7,0 % und 9,5 % ein, die Studie Nauck 2007/Seck 2010 Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 6,5 % und 10 % ein. Es bestehen zu-

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	se ähnlich (8, 36) und unterschied sich teilweise auch nicht zu der Zahl der Patienten, die unter Metformin gastrointestinale Ereignisse berichteten (36). In dieser direkten Vergleichsstudie zur Monotherapie von Dulaglutid gegenüber dem meistverwendeten OAD in der Diabetestherapie, Metformin, zeigte sich in Bezug auf die gastrointestinalen Beschwerden ein ähnliches Nebenwirkungsprofil. In den Dulaglutid-Studien wurden die meist leicht bis mäßigen gastrointestinalen Beschwerden vor allem in den ersten beiden Wochen der Behandlung berichtet und nahmen dann während der folgenden vier Wochen rasch ab (12). Aus den beschriebenen Gründen ist für Lilly eine Herabstufung des Zusatznutzens in dem Maße, wie es das IQWiG in seinem Bericht vorgenommen hat, nicht gerechtfertigt. Die Wertigkeit einer Verringerung von Hypoglykämien in Zusammenhang mit einer besseren HbA_{1c}-Senkung und einer Gewichtsreduktion ist nicht gleichzusetzen mit dem kurzzeitig passageren Auftreten von leicht bis mäßig ausgeprägten gastrointestinalen Nebenwirkungen.	dem relevante Unterschiede im mittleren HbA1c-Ausgangswert: Bei Patienten der AWARD-5 Studie liegen die HbA1c-Ausgangswerte im Mittel bei 8,15 %, bei Patienten der Nauck 2007/Seck 2010-Studie bei 7,65 %. Die eingeschlossenen Patientenpopulationen sind daher insgesamt nicht ausreichend ähnlich. Die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Sensitivitätsanalyse auf Basis einer Anpassung der Einschlusskriterien der AWARD-5-Studie an die der Studie Nauck 2007/Seck 2010 kann keine ausreichende Ähnlichkeit der Populationen herstellen. **Indirekter Vergleich IV** AWARD-5 (Dulaglutid-Studie) Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie (Phase II/III) zum Vergleich von Dulaglutid und Sitagliptin jeweils in der Kombination mit Metformin, die in zwei Stadien unterteilt war. Stadium I diente der Dosisfindung, im Stadium II wurden zwei Behandlungsarme ausgewählt und fortgeführt. Dies waren die Dosierungen 0,75 mg 1 x wöchentlich bzw. 1,5 mg Dulaglutid 1 x wöchentlich. Die Auswahl erfolgte anhand eines prädefinierten Clinical utility index (CUI), in den die Veränderungen vom HbA1c-Ausgangswert, des Gewichts, des Pulses und des diastolischen Blutdrucks eingingen. In Stadium II der Studie wurden 972 Patienten im Verhältnis 2:2:2:1 in

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auch die Ergebnisse der im Therapiegebiet T2DM durchgeführten Patientenpräferenzstudie, in der die Patienten der Verringerung von Hypoglykämien ein weit höheres Gewicht gaben als dem Auftreten von Übelkeit, unterstreicht diese Sichtweise. Daher sieht Lilly für die Kombination von Dulaglutid mit Metformin in Abwägung der multiplen positiven und eines negativen Effektes **einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** auf Basis der eingereichten Studien für den indirekten Vergleich. <u>Für das AWG-D sieht Lilly den beträchtlichen Zusatznutzen aus folgenden Gründen:</u> Basierend auf seinem Bericht sieht das IQWiG für Dulaglutid 1,5 mg in der Kombination mit Insulin (mit oder ohne OAD) aufgrund der signifikanten Verringerung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einen Hinweis für einen geringeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich). Lilly begrüßt diese Einschätzung des IQWiG, sieht aber auch	die ausgewählten Behandlungsarme Dulaglutid (0,75 mg/Woche), Dulaglutid (1,5 mg/Woche), Sitagliptin und Placebo (nach 26 Wochen[15] gefolgt von Sitagliptin) (jeweils in Kombination mit Metformin) randomisiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind 2 der 4 Behandlungsarme relevant (1,5 mg/Woche Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Sitagliptin in Kombination mit Metformin). In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die Metformin oder ein anderes orales Antidiabetikum in der Monotherapie oder eine Kombinationstherapie von Metformin mit einem anderen oralen Antidiabetika erhalten hatten und unter dieser Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten (HbA1c-Wert ≥ 7 % und ≤ 9,5 % zu Beginn der Run-in-Phase). 88,2 % bzw. 86,3 % (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) der Patienten in dieser Studie bekamen bei Studieneinschluss Metformin (als Mono- oder Zweifachkombination). Zudem waren auch Patienten ohne Vorbehandlung mit unzureichender Blutzuckerkontrolle, definiert als HbA1c-Wert ≥ 8 % und ≤ 9,5 % zu Beginn der Run-in-Phase eingeschlossen (Anteil unter 10 %). Die Studie umfasste nach dem Screening eine Lead-in-Phase mit einer Dauer von bis zu 11 Wochen, eine 104-wöchige Behandlungsphase (Stadium I und II) und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase. Die Patienten mussten vor Randomisierung mindestens 6 Wochen eine

[15] Ausgehend vom Beginn der Studie mit Stadium I.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	weitere patientenrelevante Endpunkte, die in die Zusatznutzenbewertung durch den G-BA Eingang finden sollten: • Neben Inzidenz (Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis) auch die Rate (Ereignisse pro Patient und Jahr) bestätigter symptomatischer Hypoglykämien. Betrachtet man neben der Zahl der Patienten, die mindestens einmalig, möglicherweise aber deutlich häufiger eine solche Hypoglykämie berichtet haben (Inzidenz), die tatsächliche Anzahl hypoglykämischer Episoden pro Patient über den Studienzeitraum, so zeigt sich ein Vorteil von Dulaglutid 1,5 mg. Unter der Therapie mit Dulaglutid 1,5 mg ist die Rate dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien signifikant reduziert. • Inzidenz und Rate der nächtlichen Hypoglykämien insgesamt sowie der bestätigten symptomatischen nächtlichen Hypoglykämien (Blutglukose Schwellenwerte < 54 mg/dl und ≤ 70 mg/dl). Die Auswertungen zeigen konsistent eine Überlegenheit von Dulaglutid 1,5 mg – sowohl die Inzidenz als auch die Rate dieser nächtlichen Hypoglykämien (insgesamt und bestätigte symptomatische nächtlichen Hypoglykämien)	stabile Metformin-Dosis von ≥ 1500 mg/Tag erhalten haben, ggf. zusätzliche orale Antidiabetika wurden in der Lead-in-Phase abgesetzt. Die Studie AWARD-5 war darauf ausgelegt, eine Patientenpopulation einzuschließen, die trotz Monotherapie mit Metformin mit einer Dosis ≥ 1500 mg täglich eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweist. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Patienten weitgehend der Zielpopulation des oben genannten Anwendungsgebietes von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin entsprechen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 Behandlungswochen. Die Patienten erhielten je nach Behandlungsarm 1,5 mg/Woche Dulaglutid oder 100 mg/Tag Sitagliptin (sowie zusätzlich jeweils ≥ 1500 mg/Tag Metformin). Eine bedarfsabhängige Eskalation der Studienmedikation war nicht vorgesehen. Eine Notfallmedikation war in dieser Studie nicht erlaubt. Bei persistierenden Hypergly-kämien mit Blutglukosewerten über prädefinierten Grenzwerten mussten die Patienten die Studie abbrechen. HARMONY 3 (Glimepirid-Studie) Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte doppelblinde vierarmige Zulassungsstudie (Phase III) von Albiglutid mit einer Behandlungsphase von insgesamt 156 Wochen. In die Studie

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	waren im Vergleich zu der Therapie mit Insulin glargin unter Dulaglutid 1,5 mg signifikant geringer. • Die Betrachtung der kombinierten Endpunkte, die einen Parameter einer therapeutisch gewünschten glykämischen Kontrolle für den jeweiligen Patienten einschließen, stützt die genannten positiven Effekte von Dulaglutid 1,5 mg bezogen auf die Reduktion (nächtlicher) bestätigter symptomatischer Hypoglykämien. Darüber hinaus verdeutlichen diese Ergebnisse, dass unter Dulaglutid 1,5 mg signifikant mehr Patienten die Therapieziele eines normnahen HbA_{1c}-Wertes ohne ein erhöhtes Hypoglykämierisiko und mit einem günstigen Einfluss auf das Körpergewicht, erreichen können - was auch den Therapiezielen der NVL entspricht (15). Aus der Gesamtschau der vielfältigen positiven Effekte von Dulaglutid in der Kombination mit Insulin (mit oder ohne OAD) ergibt sich aus der Sicht von Lilly ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.** Im Gegensatz zum Vorgehen des IQWiG, das wie schon für das Anwendungsgebiet B auch für dieses Anwendungsgebiet den	wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag über mindestens 8 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Wert ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine 2-wöchige Screeningphase, eine 4-wöchige Run-in-/Stabilisierungsphase, eine doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase von 156 Wochen sowie eine Nachbeobachtung von 8 Wochen. Eine Interimsanalyse war gemäß Protokoll geplant, nachdem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten. Es wurden insgesamt 1049 Patienten im Verhältnis 3:3:3:1 in die 4 Behandlungsarme Albiglutid + Metformin, Glimepirid + Metformin, Sitagliptin + Metformin und Placebo + Metformin randomisiert. In den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarmen wurden 317 Patienten mit Glimepirid in Kombination mit Metformin sowie 313 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 104 Wochen. Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit einer fixen Dosis von 100 mg/Tag Sitagliptin oder eine Dosis von 2 mg/Tag Glimepirid behandelt, die ab Woche 4 maskiert auf 4 mg/Tag erhöht werden konnte. Insge-

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	genannten multiplen positiven Effekten von Dulaglutid einige negative Aspekte ungewichtet entgegen stellt, ergibt sich aus Sicht von Lilly allenfalls eine Saldierung der gastrointestinalen Nebenwirkungen als einer Gesamtkategorie, denn die einzelnen Symptome dieser Kategorie können nicht unabhängig voneinander betrachtet werden. Darüber hinaus sind die berichteten Beschwerden aus dieser Kategorie im Vergleich zu nicht schweren, aber symptomatischen Hypoglykämien klinisch deutlich geringer zu gewichten. Aus Sicht der meisten Patienten werden diese gastrointestinalen Ereignisse als leicht bis mäßig eingestuft, treten auch nur bei einer Teilgruppe von etwa einem Drittel der Patienten und dann meist auch nur passager - vorwiegend in den ersten beiden Wochen - auf (siehe auch Argumentation unter Abschnitt 4 dieser Stellungnahme). In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich somit eine deutlich geringere Belastung der Patienten unter der Therapie mit Dulaglutid durch signifikant seltener auftretende (bestätigte symptomatische bzw. nächtliche) Hypoglykämien. Die Wertigkeit einer Verringerung von Hypoglykämien in Zusammenhang mit	samt haben 57 % der Patienten im Glimepiridarm im Verlauf der Studie eine Dosiserhöhung erhalten. Diese Dosiserhöhung erfolgte im Mittel nach 41,6 Wochen[16]. In den beiden Behandlungsarmen Sitagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin zeigt sich insgesamt ein weitgehend einheitliches Bild der HbA1c-Verläufe. Die maximale Differenz im HbA1c-Wert zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt bei ca. 0,2 Prozentpunkten. Eine hyperglykämische Notfallmedikation war nach Wahl des Prüfarztes zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. Patienten, die eine Dosiserhöhung der Studienmedikation erhalten hatten, mussten diese höhere Dosis für mindestens 4 Wochen erhalten haben, bevor eine hyperglykämische Notfallmedikation eingesetzt werden konnte. *Ähnlichkeit der Studien* In beiden Studien (AWARD-5 (Dulaglutid-Studie) und HARMONY 3 (Glimepirid-Studie)) entsprechen die Patienten weitgehend der Zielpopulation (unzureichende Blutzuckereinstellung trotz einer Monotherapie mit Metformin (≥ 1500 mg/Tag)). Hinsichtlich der Charakteristika Alter,

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

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer besseren HbA_{1c}-Senkung und einer günstigeren Gewichtsentwicklung ist daher nicht gleichzusetzen mit dem passageren Auftreten von leichten bis mäßigen gastrointestinalen Beschwerden. Aus den beschriebenen Gründen ist aus Sicht von Lilly eine Herabstufung der Aussagesicherheit für den Zusatznutzen von Hinweis auf einen Anhaltspunkt und der Ausprägung von beträchtlich zu gering, wie es das IQWiG in seinem Bericht vorgenommen hat, nicht gerechtfertigt. Diese Sichtweise wird auch durch die Ergebnisse der Patientenpräferenzstudie im Therapiegebiet des T2DM unterstrichen, in der die Patienten der Verringerung von Injektionen und damit einer größeren Flexibilität sowie der Reduktion von Hypoglykämien ein weit höheres Gewicht geben als dem Auftreten von therapieassoziierten gastrointestinalen Beschwerden wie z.B. Übelkeit. Daher sieht Lilly für die Kombination von Dulaglutid mit Insulin (mit oder ohne Metformin) keine Rechtfertigung für eine Herabstufung des **Hinweises auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** basierend auf den multiplen positiven Effekten der eingereichten direkten Vergleichsstudie.	Geschlecht, Erkrankungsdauer, HbA1c-Wert zu Studienbeginn (~8,1 % in allen Behandlungsarmen) und BMI besteht weder zwischen den Studien noch zwischen den einzelnen Armen der jeweiligen Studien ein relevanter Unterschied. Das mittlere Gewicht der Patienten in der Studie AWARD-5 war mit 86,7 bzw. 86,0 kg (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) etwas niedriger als in der Studie HARMONY 3 (90,3 bzw. 91,8 kg im Sitagliptin- bzw. Glimepiridarm). Da keine maßgeblichen Unterschiede hinsichtlich der Studienpopulation zwischen den Studienpopulation aus den vorliegenden Daten hervorgehen, kann von einer hinreichenden Ähnlichkeit für einen adjustierten indirekten Vergleich ausgegangen werden. Ein Vergleich der HbA1c-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin (AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine stärke Reduktion des HbA1c-Wertes in den ersten drei Monaten der Behandlung mit Dulaglutid als unter einer Behandlung mit Glimepirid. Somit führt das eingesetzte Glimepirid-Regime wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten unter Glimepirid. Die Vergleichbarkeit des Brückenkomparators (Sitagliptin + Metformin) wird für die vorliegenden Studien als ausreichend angesehen, da zum einen die Dosierung identisch war (100 mg/Tag Sitagliptin in Kombination mit ≥ 1500 mg/Tag Metformin.) und zum anderen eine vergleichba-

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6. Weitere spezifische Aspekte Unter diesem Punkt sind einzelne Aspekte aus dem IQWiG-Bericht aufgeführt, die aus Sicht von Lilly zusätzlich einer kurzen Kommentierung bedürfen. Dieser Punkt ist gegliedert nach Anwendungsgebieten und weiteren übergreifenden Themen: 6.1 Indirekter Vergleich gegenüber HARMONY 3 (AWG-B) 6.2 Indirekter Vergleich gegenüber LAPTOP (AWG-C) 6.3 Direkte Vergleichsstudie AWARD-4 (AWG-D) 6.4 Lebensqualitätsfragebögen in den Studien 6.5 Patientenzahlen 6.6 Kosten	ren Senkung des HbA1c-Wertes in den Sitagliptinarmen beider Studien beobachtet wurde. Insgesamt werden die beiden Studien AWARD-5 und HARMONY 3 als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen. **<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>** Zu den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher[17] <u>Mortalität und Morbidität</u> *Mortalität* Die Gesamtmortalität wurde in den Studien nicht als eigener Endpunkt erhoben, aber im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee. In der Studie AWARD-5 traten insgesamt ein Todesfall unter Dulaglutid

[17] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.5	Lilly nimmt im folgenden Stellung zu den einzelnen Aspekten: 6.1 Indirekter Vergleich gegenüber HARMONY 3 (AWG-B) **Glimepirid-Dosierung in der HARMONY 3 Studie:** Das IQWiG erkennt die Studie HARMONY 3 (37) für einen indirekten Vergleich in der Zweifachkombination von Metformin und Dulaglutid gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff grundsätzlich an, kritisiert allerdings die Sulfonylharnstoff-Titration: *"Die Dosierungsmöglichkeiten von 1 mg, 3 mg, 5 mg und 6 mg standen nicht zur Verfügung. Es bleibt also eine Unsicherheit hinsichtlich des Einflusses des Glimepirid-Therapieregimes*." Aus Sicht des IQWiG war daher in der Studie *„eine individuell optimierte Behandlung unter Ausschöpfung der Möglichkeiten einer zulassungskonformen Anwendung von Glimepirid [*war daher*] nicht möglich"."* Diese Aspekte wurden bereits in der Nutzenbewertung von Albiglutid diskutiert, und der G-BA kommentiert diesen Aspekt in den tragenden Gründen zum Beschluss wie folgt: Da "*die Verläufe des HbA_{1c}-Werts … in den beiden Behandlungsgruppen nahezu identisch*" seien und ab Woche 24 sogar eine stärkere	+ Metformin auf. In der HARMONY 3 Studien traten insgesamt drei Todesfälle unter Glimepirid + Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt. *Morbidität* Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität lagen keine für einen direkten oder indirekten Vergleich verwertbaren Daten für Dulaglutid (in Kombination mit Metformin) vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. *Ergänzende Endpunkte* Der in beiden Studien gewählte primäre Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 - 12 Wochen. Er wurde sowohl für die Studie AWARD-5 als auch für die Studie HARMONY 3 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Ein Vergleich der HbA1c-Werte unter Dulaglutid + Metformin (AWARD-

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	HbA_{1c}-Senkung unter Albiglutid ausweisen, könne die geringere Häufigkeit von Hypoglykämien "*nicht allein auf die Art der Glimepirid-Anwendung*" zurückgeführt werden und blieben "*daher, mit bestehenden Unsicherheiten, interpretierbar*." (https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3159/2015-03-19_AM-RL-XII_Albiglutid_2014-10-01-D-132_TrG.pdf) In der Einschätzung des IQWiG wird im Rahmen der Dulaglutid-Bewertung konstatiert: "*Das in der Studie HARMONY 3 eingesetzte Glimepirid-Therapieregime führt daher wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten des Glimepiridarms der Studie HARMONY 3 im Vergleich zu den Patienten des Dulaglutidarms der Studie AWARD-5*". (https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3159/2015-03-19_AM-RL-XII_Albiglutid_2014-10-01-D-132_TrG.pdf) Lilly folgt der Einschätzung des G-BA, dass in der Studie HARMONY 3 das Glimepirid-Therapieregime nicht zu einer größeren Unsicherheit in Bezug auf die geringere Hypoglykämiehäufigkeit führt.	5) und Glimepirid + Metformin (HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine stärkere Reduktion des HbA1c-Wertes bei einer Behandlung mit Dulaglutid als unter einer Behandlung mit Glimepirid. Die Veränderung zum Zeitpunkt Woche 104 ist statistisch signifikant (Mittelwertdifferenz = -0,59 [-0,84; -0,34]; p = <0,001). Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -3,17, 95 %-KI [-4,09; -2,25], p <0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. <u>Lebensqualität</u> Es liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich. <u>Nebenwirkungen</u> *Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)*

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.7	**Symptomatische dokumentierte Hypoglykämien mit dem Blutzuckergrenzwert < 54 mg/dl** Das IQWiG stellt in seiner Bewertung des Nutzendossiers von Dulaglutid, bezogen auf den indirekten Vergleich über die Studie HARMONY 3, für den Endpunkt Hypoglykämie fest: "*Es lagen lediglich Analysen zu Hypoglykämien mit dem Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl vor, Analysen zum Grenzwert ≤ 54 mg/dl fehlen*". Von Lilly wurden, wie im Detail im Dossier Modul 4B beschrieben, im Rahmen des indirekten Vergleichs alle Analysen durchgeführt, die auf Basis der verfügbaren Daten der HARMONY 3 Studie möglich waren. Daher wurden Analysen zu symptomatischen dokumentierten Hypoglykämien nur mit dem Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl vorgelegt, denn geeignete Daten zu dem Grenzwert ≤ 54 mg/dl sind nicht öffentlich verfügbar. In der AWARD-5 Studie wurde ein Blutzuckergrenzwert von < 54 mg/dl verwendet. Man hätte zwar auch den Grenzwert von ≤ 54 mg/dl gegen die entsprechenden Daten in der HARMONY 3 Studie analysieren können, aber um die indirekten Vergleich für diesen Endpunkt berechnen zu können, wären mindestens die Werte aus den beiden entsprechenden Studiengruppen der HAR-	Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt "Studienabbrüche wegen UE" ist zu berücksichtigen, dass in der Studie AWARD-5 eine "persistierende Hyperglykämie" anhand strikter Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA1c definiert war, und dass Patienten, die diese Kriterien erfüllten, die Studie wegen unzureichender glykämischer Kontrolle beenden mussten und diese Studienabbrüche in die Gesamtzahl der Studienabbrüche eingehen. Im Unterschied hierzu war in der Studie HARMONY 3 eine hyperglykämische Notfallmedikation innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. Die im Vergleich zu der in HARMONY 3 erfolgte striktere Operationalisierung in der Studie AWARD-5 kann zu einer höheren Anzahl von Studienabbrüchen sowohl wegen unzureichender glykämischer Kontrolle als auch wegen UE/Tod führen und kann damit ggf. zu einer Überschätzung der Anzahl an Therapieabbrüchen zuungunsten von Dulaglutid zur Folge haben. *Symptomatische Hypoglykämien* Hinsichtlich der nicht schweren Hypoglykämien wurden die Ergebnisse der Endpunkte zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik als auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (≤ 54

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.36	MONY 3 Studie (Sitagliptin- und Sulfonylharnstoff- Gruppe) mit dem Grenzwert ≤ 54 mg/dl nötig gewesen. Da aber in der Publikation und auch im Dossier von Albiglutid jeweils nur der Vergleich mit dem Glimepirid-Studienarm genannt ist, war dies nicht möglich (37) **Verzerrungspotenzial von HARMONY 3** Auf Studienebene wurde durch das IQWiG das Verzerrungspotenzial der Studien AWARD-5 und HARMONY 3 als niedrig eingestuft, da dem IQWiG für beide Studien wesentliche Punkte bekannt waren, die diese Einschätzung zuließen. Für HARMONY 3 waren aber entscheidende Details über die Publikation von „Ahrén et al. 2014“ nicht öffentlich zugänglich, sodass aus der Sicht von Lilly diese Einschätzung primär nicht möglich war. Für alle Endpunkte der Studie HARMONY 3 wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft, mit *„…Ausnahme der schweren und symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien…“.* Dies wird mit den Unsicherheiten zum Einsatz von Glimepirid in der Studie begründet. Der G-BA konstatiert aber in diesem Zusammenhang, dass die HbA_{1c}-Senkung unter Albiglutid deutli-	mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen mit einem Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl vor. Eine Analyse der Hypoglykämien mit einem niedrigeren Blutzuckerschwellenwert (≤ 54 mg/dl) besitzen zwar eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz, entsprechende Ergebnisse für den Sitagliptin- und Glimepiridarm der Studie HARMONY 3 sind jedoch nicht publiziert. Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin (RR= 0,18; 95 %-KI [0,06; 0,51]; p = 0,001). Für die Studie HARMONY 3 wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte mit Ausnahme der schweren und symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker < 70 mg/dl) als niedrig eingestuft. Die Endpunkte der schweren und symptomatischen Hypoglykämien wurden aufgrund der Unsicherheiten zum Einsatz von Glimepirid in der Studie als potenziell verzerrt eingestuft. Dies ergibt sich aus dem in der Studie angewendeten Dosierungsschema von Glimepirid. Gemäß Zulassung beträgt die Anfangsdosierung von Glimepirid 1 mg. Auch eine initiale Gabe von 2 mg Glimepirid ist aus der Angabe der Fachinformation ableitbar. Eine schrittweise Erhöhung, bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung auf 2,

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.30	cher ist als unter Glimepirid, und dass daher die Ergebnisse für die Hypoglykämien nicht allein auf die Glimepirid-Dosierung zurückzuführen seien, was sie, wenn auch mit Unsicherheiten, interpretierbar mache. Lilly stimmt dieser Einschätzung im Wesentlichen zu. **Studienabbrüche in AWARD-5 im Vergleich zu Therapieabbrüchen bei HARMONY 3** Das IQWiG vergleicht in seinem Bericht die Studienabbrüche unter Dulaglutid in der Studie AWARD-5 mit den Therapieabbrüchen von Glimepirid in der Studie HARMONY 3 und stellt fest: *"In der Studie AWARD-5 haben 36,8 bzw. 41,0 % (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) der Patienten die Studie abgebrochen. Für die Studie HARMONY 3 liegen lediglich Daten zu den Therapieabbrüchen vor. Der Anteil der Therapieabbrecher in der Studie*	3 oder 4 mg Glimepirid ist gemäß Fachinformation möglich. Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid pro Tag verbessern nur in Einzelfällen die Wirkung. In der vorliegenden Studie wurde eine Anfangsdosierung von 2 mg eingesetzt, bei Bedarf konnte eine maskierte Dosiserhöhung auf 4 mg Glimepirid erfolgen. Die Dosierungen 1 und 3 mg Glimepirid standen zwar nicht zur Verfügung, die Patienten hatten jedoch im Mittel einen hohen Ausgangs-HbA1c Wert von 8,1 % und Nüchtern-Blutzuckerwerte zwischen 160 - 180 mg/dl in beiden Behandlungsarmen, die eine Anfangsdosierung von 2 mg Glimepirid, auch unter Berücksichtigung des Versorgungsalltags in Deutschland, rechtfertigen. Ein Vergleich der HbA1c-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin (in der Studie AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (in der Studie HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine Reduktion des HbA1c-Wertes durch Dulaglutid (1,5 mg) bereits in den ersten 3 Monaten der Behandlung (-1,26 %), welche die maximale unter Glimepirid beobachtete Reduktion (ca. -0,82 % zu Woche 12)[18] deutlich übertrifft. Das in der Studie HARMONY 3 eingesetzte Glimepirid-Therapieregime führt daher wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten des Glimepiridarms der Studie HARMONY 3 im Vergleich zu den Patienten des Dulaglutidarms der Studie AWARD-5.

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

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	HARMONY 3 war mit 28,8 bzw. 28,1% (Sitagliptin- bzw. Glimepiridarm) etwas niedriger als der Anteil der Studienabbrecher in der Studie AWARD-5." Die höhere Zahl der Studienabbrüche unter Dulaglutid bzw. Sitagliptin in der Studie AWARD-5 ist vor allem in Vorgaben des Studienprotokolls von AWARD-5 begründet, die sich maßgeblich von den Vorgaben der Studie HARMONY 3 unterscheiden. In der Studie AWARD-5 war im Falle einer persistierenden Hyperglykämie keine *Rescue*-Therapie vorgesehen, sondern zwingend eine Beendung der Studie. Dagegen war im Studienprotokoll von HARMONY 3 zunächst für Fälle einer persistierenden Hyperglykämie eine weitere Albiglutid- bzw. Glimepirid-Dosistitration und darüber hinaus zusätzlich zur Studienmedikation eine antidiabetische *Rescue*-Medikation vorgesehen. Die betroffenen Patienten konnten aber in der Studie verbleiben. Tatsächlich erhielten in der Glimepirid-Gruppe der Studie HARMONY 3 32,7 % der Patienten eine *Rescue*-Medikation wegen Hyperglykämie und hätten also unter den Bedingungen von	Hieraus ergibt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ein geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin). *Schwere Hypoglykämien* In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA)[19], das Kriterium der Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere" erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst wer-

[19] 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: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	AWARD-5 möglicherweise die Studie abbrechen müssen. Somit ist aus Sicht von Lilly ein Vergleich der Studienabbrüche in AWARD-5 mit den Therapieabbrüchen in HARMONY 3 nicht sinnvoll. **HbA_{1c}-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin und Glimepirid + Metformin** Die HbA_{1c}-Senkung von Dulaglutid wird vom IQWiG sehr positiv bewertet*: „Ein Vergleich der HbA_{1c}-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin (in der Studie AWARD-5, Abbildung 2) und Glimepirid + Metformin (in der Studie HARMONY 3, Abbildung 1) zeigt bei vergleichbaren HbA_{1c}-Ausgangswerten eine Reduktion des HbA_{1c}-Wertes durch Dulaglutid (1,5 mg) bereits in den ersten 3 Monaten der Behandlung (−1,26 %), welche die maximale unter Glimepirid beobachtete Reduktion (ca. −0,82 % zu Woche 12, geschätzt aus Abbildung 1) deutlich übertrifft“* Es wird vom	den. Da in den beiden relevanten Studienarmen in dem vorliegenden Auswertungszeitraum keine Ereignisse auftraten, bleibt dies ohne Konsequenzen für die Bewertung, ein größerer oder geringerer Schaden für Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist damit nicht belegt. *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* Für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* ((SOC[20]) nach MedDRA[21]) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es lässt sich daher weder ein größerer noch ein geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) ableiten. *Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen* Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz* und *Dyspepsie* berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit (Relatives Risiko (RR) = 3,32; 95 %-KI [1,50; 7,38]; p = 0,003), Diarrhö (RR =

[20] System Organ Class.
[21] Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.30/ 31	IQWiG weiter festgestellt *„Das in der Studie HARMONY 3 eingesetzte Glimepirid-Therapieregime führt daher wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten des Glimepiridarms der Studie HARMONY 3 im Vergleich zu den Patienten des Dulaglutidarms der Studie AWARD-5.“* Grundsätzlich stimmt Lilly zu, dass das Glimepirid-Therapieregime mit großer Wahrscheinlichkeit nicht zu einer relevanten Erhöhung des Hypoglykämie-Risikos in dieser Studiengruppe beiträgt. Das IQWiG zieht meist die mittleren HbA_{1c}-Werte über eine Studiengruppe insgesamt, bzw. wo verfügbar ihren Verlauf, für die Beurteilung von Hypoglykämie-Inzidenzen einer Studienpopulation heran. Dagegen akzeptiert es aber den HbA_{1c}-Wert nicht zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bzw. des Therapieerfolges. Grundsätzlich ist im Sinne der Empfehlungen der NVL (15) natürlich die gemeinsame Betrachtung von Parametern der glykä-	3,11; 95 %-KI [1,48; 6,52]; p = 0,003) und Erbrechen (RR = 4,64; 95 %-KI [1,68; 12,85]; p = 0,003) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-5 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt[22]. Gemäß der Angaben im öffentlichen Bewertungsbericht der EMA ist studienübergreifend die Inzidenz für „Erbrechen“ nach der ersten Gabe der Studienmedikation am höchsten und erreicht nach einigen Gaben einen „Steady-State“ mit einer medianen Wahrscheinlichkeit für Erbrechen (pro Stunde) von ca. 1 % sowie einer medianen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Übelkeit pro Stunde von ca. 2 %[23]. Auch gemäß Fachinformation von Dulaglutid waren die Ereignisse typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant. In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse währen der

[22] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBCF_Studienbericht; Zeitpunkt 52 Wochen.
[23] EPAR Trulicity, Seiten 52 und 123, Stand September 2014.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mischen Kontrolle und dem Auftreten von Hypoglykämien sinnvoll. Eine signifikant bessere HbA_{1c}-Reduktion wurde in der AWARD-5 Studie aber bei einer gegenüber der Vergleichstherapie deutlich geringeren Hypoglykämiegefährdung erreicht, was einmal mehr die Einschätzung bestärkt, dass der mittlere HbA_{1c}-Wert bzw. die therapeutische Reduktion des HbA_{1c} einer gesamten Studiengruppe nicht mit der mittleren Hypoglykämierate zu assoziieren ist, und die Hypoglykämiegefährdung des einzelnen Patienten von anderen Faktoren, wie z.B. der nicht an Blutglukosespiegeln orientierten antidiabetischen Wirkung einer Therapie, abhängig ist. **Subgruppenanalysen basierend auf den HbA_{1c}-Ausgangswerten** S.62 Lilly stimmt mit dem IQWiG überein, dass der HbA_{1c}-Wert ein entscheidender, patientenrelevanter Parameter ist, um über eine	ersten 2 – 3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab[24]. Hinsichtlich der Dauer der gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse *Übelkeit, Diarrhoe* und *Erbrechen* ist gemäß Studienbericht[25] festzustellen, dass unter einer Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit Metformin die mediane Dauer dieser unerwünschten Ereignisse zwischen 3 und 14 Tagen lag, die mittlere Dauer jedoch zwischen 13 und 104 Tagen und damit für einen Teil der Patienten die nicht schweren Nebenwirkungen *Übelkeit, Diarrhoe* und *Erbrechen* nicht nur vorübergehender Natur waren. Im Einzelnen lag die mittlere Dauer des Endpunktes Übelkeit bei 104 Tagen, bei einer medianen Dauer von 14 Tagen. Bei 25 % der Patienten mit Ereignis Übelkeit (17,4%) hielt diese zwischen ein und vier Tage, bei weiteren 25 % mehr als 67 bis hin zu 729 Tage an. Für den Endpunkt Erbrechen (aufgetreten bei 13,5% der Patienten) lag die mittlere Dauer bei 13 Tagen, bei einem Median von 3 Tagen. Bei 25 % der Patienten mit diesem Ereignis hielt das Erbrechen zwischen ein und zwei Tage; bei weiteren 25 % mehr als 8 bis hin zu 190 Tage an. Für den Endpunkt Diarrhoe (aufgetreten bei 16,1% der Patienten) lag die mittlere Dauer bei 64 Tagen, bei einem Median von 8 Tagen. Bei 25 %

[24] Fachinformation Trulicity® (Stand November 2014).
[25] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBCF_Studienbericht, Zeitpunkt 24 Monate.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 132	Therapieeskalation zu entscheiden. Daraus lässt sich folgerichtig aber auch ableiten, dass die Veränderung des HbA_{1c} unter einer Therapie der wesentliche Messwert ist, der den Erfolg einer Therapie beurteilen lässt und daher patientenrelevant ist. Aus diesem Grund war die HbA_{1c}-Veränderung vom Ausgangswert auch für die Studie AWARD-4 primäres Zielkriterium für den Vergleich der Therapie mit Dulaglutid plus Mahlzeiteninsulin versus Insulin glargin plus Mahlzeiteninsulin. Da das therapeutische Ergebnis für den einzelnen Patienten entscheidend ist, wurde auch jeweils der Anteil der Patienten evaluiert, die einen HbA_{1c}-Wert in einem gewünschten therapeutischen Zielbereich erreichten (<7%), und dies jeweils ohne Hypoglykämien bzw. ohne eine Gewichtszunahme. Das IQWiG erachtet es als sinnvoll, detaillierte Subgruppenanalysen basierend auf dem HbA_{1c}-Ausgangswert durchzuführen: *„Es ist sinnvoll Subgruppenanalysen basierend auf den HbA_{1c}-Ausgangswerten (z. B. HbA_{1c}-Ausgangswert < 7,5 %, ≥ 7,5 % oder < 8 %, ≥ 8 %) durchzuführen und die Ergebnisse mit denjenigen der Gesamtpopulation zu vergleichen"*. Eine Subgruppenanalyse für das primäre Zielkriterium "Veränderung des HbA_{1c} vom Ausgangswert" wurde geplant und für die	der betroffenen Patienten hielten die Durchfälle zwischen ein und drei Tage, bei weiteren 25 % mehr als 25 bis hin zu 710 Tage an. Angaben über die Dauer der gastrointestinalen Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Hinsichtlich der Interpretation der Daten zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen ist festzustellen, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbunden sind. Es ist daher fraglich, inwieweit einzelne Symptome getrennt voneinander und als eine jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können bzw. es zu einer Überschätzung des durch Dulaglutid verursachten Schadens kommt. Für die Endpunkte Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen ergibt sich in der Gesamtansicht der vorgelegten Daten ein größerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). *Reaktionen an der Einstichstelle* Da es sich bei Dulaglutid um einen Wirkstoff handelt, das subkutan injiziert wird, werden Reaktionen an der Injektionsstelle als weitere spezifische Nebenwirkung in die Bewertung zum Zusatznutzen einge-

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beiden Subgruppen mit HbA_{1c}-Ausgangswerten < 8,5 % vs. ≥ 8,5 % durchgeführt, die dem Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung entsprachen (38). Darüber hinaus wurden *post hoc* auf der Basis dieser HbA_{1c}-Ausgangswerte zudem Analysen für zusätzliche Endpunkte durchgeführt und publiziert (39), die hiermit nachgereicht werden. Wie gemäß allgemeiner therapeutischer Erfahrung zu erwarten, ist die HbA_{1c}-Reduktion umso größer, je höher der HbA_{1c}-Ausgangswert war. Dagegen deuten die ermittelten Hypoglykämieraten (Ereignis pro Patient und Jahr) für bestätigte symptomatische, nächtliche und schwere Hypoglykämien – ebenfalls erwartungsgemäß – nicht auf einen Zusammenhang zwischen dem HbA_{1c}-Ausgangswert und dem Auftreten von Hypoglykämien hin. Vielmehr ist die Rate für Gesamthypoglykämien sowie für bestätigte symptomatische Hypoglykämien und für schwere Hypoglykämien unter Dulaglutid 1,5 mg in der Subgruppe mit einem höheren Ausgangswert für HbA_{1c} ≥ 8,5 % größer. In der entsprechenden Subgruppe der mit Insulin glargin behandelten Patienten zeigten sich dagegen höhere Raten für alle Hypoglykämie-Kategorien, mit Ausnahme der nur sehr selten auftretenden	schlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legt zu diesem Endpunkt keine eigene Auswertung vor. Für den Endpunkt *Reaktionen an der Injektionsstelle* (SOC) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich damit kein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Glimepirid. *Pankreatitis* Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdomineller Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (Clinical Event Classification (CEC) Group) beurteilt und adjudiziert. Bei keinem Patienten in den beiden relevanten Behandlungsarmen, Dulaglutid + Metformin und Glimepirid + Metformin, trat eine durch ein unabhängiges Komitee bestätigte Pankreatitis auf. Es ergibt sich somit kein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Glimepirid. Langzeitdaten für Dulaglutid zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.132	schweren Hypoglykämien in der Subgruppe mit einem geringeren Ausgangswert für HbA_{1c} (< 8,5%) (39). Die Daten dieser Subgruppenanalyse widersprechen der Annahme, *"Patienten mit niedrigem Ausgangswert"* könnten „…*eine höhere Wahrscheinlichkeit für Hypoglykämien haben".* Daher folgen wir der Einschätzung des IQWiG nicht und halten weitere Subgruppenanalysen nicht für sinnvoll. Somit lässt weder die Betrachtung des HbA_{1c}-Wertes per se, der die glykämische Situation über 8-12 Wochen widerspiegelt, und noch weniger der mittleren HbA_{1c}-Werte über eine ganze Studienpopulation Rückschlüsse auf das Hypoglykämierisiko des einzelnen Patienten zu. Daher wurden für die Therapiegruppen in AWARD-4 (ITT Population), wie im Dossier umfassend dargestellt, kombinierte Endpunkte analysiert, die das Erreichen eines empfohlenen therapeutischen Zielbereichs ohne das Auftreten von Hypoglykämien (und ohne Gewichtszunahme) für den einzelnen Patienten darstellen. Da in der Nationalen Versorgungsleitlinie Typ 2 Diabetes (15) HbA_{1c}-Werte bis 7,5 % als zielkonform betrachtet werden, wurde	In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen stehen einem Vorteil von Dulaglutid bei der Vermeidung symptomatischer, nicht schwerwiegenden Hypoglykämien (Blutzucker <70 mg/dl) Nachteile bei mehreren anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten gastrointestinalen Ereignissen, nämlich dem Auftreten von Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen, gegenüber. Diese gastrointestinalen Nebenwirkungen sind für einen relevanten Anteil der Patienten (mind. 25 % der Patienten mit Ereignis) nicht nur vorübergehender Natur, sondern treten langfristig auf. Nach Abwägung der klinischen Relevanz der Vor- und Nachteile bei den unerwünschten Effekten ist ein Zusatznutzen für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Glimepirid nicht belegt. Fazit: Für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt, ist auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Glimepirid auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV nicht belegt. Für die Kombination von Dulaglutid mit kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt, liegt ein Anhaltspunkt für ei-

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 50 /51	für die Studienpopulation mit HbA_{1c}–Ausgangswerten ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, anhand derer die beschriebenen patientenrelevanten Endpunkte analysiert wurden. **6.2 Indirekter Vergleich gegenüber LAPTOP (AWG-C)** **LAPTOP-Studie ist nicht geeignet für einen indirekten Vergleich** Laut dem IQWiG-Bericht hat der pU in der Dreifachkombination (Dulaglutid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff) in Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie gegenüber der ZVT (Humaninsulin+ Metformin) einen indirekten Vergleich (40, 41) vorgelegt. Das IQWiG sieht diesen indirekten Vergleich für die Nutzenbewertung als nicht geeignet an und nennt dabei verschiedene Aspekte (u.a. Titrationsschema des Insulins, fehlende Vergleichbarkeit der Studienpopulationen, unterschiedliche Metformindosis) zur Begründung. Aus Sicht von Lilly besteht aber eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Studien bzw. wurde diese durch Sensitivitätsanalysen hergestellt: *Studienpopulation.* Von den genannten Unterschieden in der	nen geringen Zusatznutzen vor. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Humaninsulin wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie H9X-MC-GBDD (AWARD-4, im Folgenden AWARD-4 genannt) vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer definiert abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, kann die Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Bei der Studie AWARD-4 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie (Phase III) mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen. Die Studie war doppelblind für die unterschiedlichen Dosierungen der Prüfintervention und offen für die Vergleichsintervention. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer optimierten und stabilen Insulindosierung bei einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit einer oralen antidiabetischen Therapie zusammen mit Diät und Bewe-

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienpopulation - Alter, BMI, HbA_{1c}-Wert, Glimepiriddosis und Metformindosis – wurden die ersten vier Parameter im Rahmen der Sensitivitätsanalyse adressiert. *Metformindosis*. Zwar verlangten die Einschlusskriterien der Studie LAPTOP lediglich eine Metformindosis von mindestens 850 mg pro Tag; da aber die durchschnittliche Dosis bei 1894,5 mg mit einer Standardabweichung von 475,1 mg lag, ist davon auszugehen, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten mindestens eine Dosis von 1420 mg erhielt und damit den geforderten 1500 mg sehr nahe kommt. *Insulindosis.* Lilly hat für den indirekten Vergleich die LAPTOP - Studie als einzige verfügbare Evidenz herangezogen. In beiden klinischen Studien, AWARD-2 (42, 43) und LAPTOP (44), wurde Insulin jeweils nach einem vorgegebenen Algorithmus auf den gleichen Nüchternblutzucker von 100 mg/dl titriert. Wenngleich die angegebenen Anpassungen der Insulineinheiten sich zwischen beiden Studien unterscheiden (LAPTOP nur die Hälfte der Insulineinheiten der Studie AWARD-2 pro Dosierungsschritt), so ist doch zu berücksichtigen, dass insbesondere in der initialen Phase der ersten Behandlungswochen die Anpassung der Insulindosis in der AWARD-2 Studie doppelt so häufig er-	gung eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen. Gemäß den Einschlusskriterien wurden in die Studie AWARD-4 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % eingeschlossen. Der mittlere HbA1c-Ausgangswert lag zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen bei 8,5 % und bei etwa 55 % der Patienten unter 8,5 %. Es wurden 884 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert 3 Behandlungsarmen zugeteilt: Die Patienten erhielten entweder Dulaglutid 0,75 mg wöchentlich (293 Patienten), Dulaglutid 1,5 mg wöchentlich (295 Patienten) oder das langwirksame Insulin-Analogon Insulin glargin (296 Patienten), jeweils in Kombination mit dem kurzwirksamen Insulin lispro (Bolusinsulin) mit oder ohne Metformin (≥ 1500 mg/Tag). Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin wurden die Ergebnisse des Dulaglutidarms mit der Dosierung von 1,5 mg/Woche herangezogen, da es sich gemäß Fachinformation um die empfohlene Wochendosis handelt. Die Studie umfasste nach der Screeningphase eine 9-wöchige Einleitungsphase, eine 52-wöchige Behandlungsphase und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 26 Wochen. Im Studienverlauf wurde die Insulintherapie mit Insulin glargin und Insulin lispro nach definierten Algorithmen optimiert. Die Anpassung der Insulin glargin-Dosis erfolgte basierend auf den 3 vorangegangenen

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.53	folgte (alle 3-4 Tage) wie in der LAPTOP Studie (1x pro Woche). Daher ist aus Sicht von Lilly der größere HbA_{1c}-Abfall nicht auf das Insulintitrationsschema, sondern vielmehr auf die unterschiedlichen mittleren Ausgangs HbA_{1c}-Werte zurückzuführen. Diese Limitierung ist aber mit der Sensitivitätsanalyse vollumfänglich adressiert worden. Daher ist Lilly der Ansicht, dass auch dieser indirekte Vergleich zur Nutzenbewertung herangezogen werden sollte. **Subgruppenanalyse: Anpassung der Glimepirid-Dosis in AWARD-2** In Bezug auf die Vergleichbarkeit der Glimepirid-Dosierungen merkt das IQWiG im Bericht Folgendes an: *"Eine vollständige Angleichung der Population der Studie AWARD-2 an die LAPTOP-Studie ist … nicht möglich. Allerdings wäre eine Begrenzung der Dosis auf 4 mg Glimepirid/Tag möglich gewesen. Es ist unklar, weshalb der pU hier auf eine höhere Vergleichbarkeit verzichtet"*	Nüchternplasmaglukosewerten, wobei ein Zielwert zwischen 71 und 99 mg/dl angestrebt wurde. Die Anpassungen der Insulin lispro-Dosis für die Gabe vor dem Frühstück, dem Mittagessen und dem Abendessen erfolgte (für alle Behandlungsgruppen gleich) ebenfalls nach einem präspezifizierten Algorithmus, auf Basis der 3 letzten Nüchternplasmaglukosewerte vor dem Mittagessen, dem Abendessen und vor dem Zubettgehen. Die Zielwerte lagen hierbei zwischen 71 und 100 mg/dl (vor dem Mittagessen, dem Abendessen) bzw. zwischen 71 und 130 mg/dl (vor dem Zubettgehen). Somit wurde in beiden Behandlungsarmen eine zielwertgerichtete Insulintherapie mit dem Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung durchgeführt. **<u>Ausmaß des Zusatznutzens</u>** Zu den Ergebnissen der Studie AWARD-4: Für die in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte lagen teilweise Auswertungen zu mehreren Zeiträumen vor. Für die vorliegende Bewertung wurde für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum (auch nach Gabe der Notfallmedikation) herangezogen, sodass für die meisten Endpunkte Auswertungen zum Zeitpunkt 52 Wochen in die Bewertung eingehen. <u>Mortalität und Morbidität</u> *Mortalität* Die Studie AWARD-4 war nicht prospektiv darauf ausgelegt, Unter-

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.62/ 63 Tab.24	Eine Subgruppenanalyse der AWARD-2 Patienten mit einer Glimepiriddosis von 4 mg pro Tag zusätzlich zu der Berücksichtigung der weiteren Ein-/Ausschlusskriterien der LAPTOP-Publikation hätte nur eine sehr geringe Fallzahl (ca. 6-7% der ITT-Population) in der AWARD-2 Studie erfasst. Diese Fallzahl wurde von Lilly als nicht ausreichend angesehen, um einen belastbaren indirekten Vergleich durchzuführen. Deshalb wurde für AWARD-2 die Beschränkung auf eine Glimepiriddosis von maximal 6 mg pro Tag gewählt, da dies dem deutschen Label entspricht und eine adäquate Durchführung des indirekten Vergleiches zulässt. **6.3 Direkte Vergleichsstudie AWARD-4** **Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene** Vom IQWiG wurde insgesamt *„das Verzerrungspotenzial der*	schiede der Mortalität zu erfassen. Dies zeigt sich an der Fallzahlplanung, der kurzen Studiendauer, der kurzen Nachbeobachtungszeit von 4 Wochen und der geringen Ereignisrate. Todesfälle wurden nur als Sicherheitsendpunkte erfasst. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee. In der Studie AWARD-4 traten insgesamt ein Todesfall unter Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin und drei Todesfälle unter Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt. *Morbidität* *Kardiovaskuläre Morbidität* Der Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität wurde vom pharmazeutischen Unternehmer operationalisiert als Anzahl der Patienten mit mindestens einem adjudizierten kardiovaskulären Ereignis, zusammengesetzt aus tödlichen kardiovaskulären und nicht-tödlichen[26] kardiovasku-

[26] Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris, Koronarintervention (koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarintervention).

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 134 S.64	*Studie AWARD-4 [wurde] auf Studienebene als niedrig beurteilt. Mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtmortalität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurde das Verzerrungspotenzial der Endpunkte aufgrund der subjektiven Komponente bei offenem Studiendesign als hoch eingeschätzt."* Lilly begrüßt die Einschätzung des IQWiG, das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen. Für den Endpunkt "Hypoglykämien" sieht Lilly aber abweichend von der Einschätzung des IQWiG ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial, da der Plasmaglukosewert als Kriterium für das Vorliegen von Hypoglykämien messbar und damit frei von Subjektivität erfassbar ist. Die Hypoglykämien waren über zwei verschiedene Grenzwerte für den Blutglukosemesswert definiert. In den bisher vorliegenden Bewertungen des IQWiG wurden nur symptomatische und mit einem gemessenen Blutglukosewert bestätigte Hypoglykämien als patientenrelevant akzeptiert. Dadurch entsteht ein Widerspruch dahingehend, dass von Seiten des IQWiG für diesen patientenrelevanten Endpunkt einer-	lären Ereignissen (SOC für kardiale Ereignisse). Der pharmazeutische Unternehmer stellt die Gesamtereignisraten dar, nicht jedoch die Ergebnisse der einzelnen Komponenten. Aufgrund der fehlenden Darstellung der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes erfolgt keine Bewertung dieses Endpunktes. Somit liegen zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen keine verwertbaren (Langzeit)daten für Dulaglutid (in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin) vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. *Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)* Daten zum Gesundheitszustand wurden mithilfe des EQ-5D VAS (visuelle Analogskala des Euro-Qol-5D Fragebogens) erhoben. Im direkten Vergleich zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Insulin glargin jeweils in der Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ist daher ein Zusatznutzen von Dulaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin nicht belegt. *Ergänzende Endpunkte* Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c-Veränderung vom

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	seits ein objektiver Messwert des Blutzuckers gefordert wird – wahrscheinliche Hypoglykämien werden nicht akzeptiert – und andererseits die Symptomatik zwingend vorliegen muss, da auch asymptomatische Hypoglykämien unabhängig vom gemessenen Blutglukosewert vom IQWiG nicht als patientenrelevant anerkannt werden. Außerdem wurden zur Vermeidung weiterer Verzerrung in dem Studienprogramm die Dokumentation aufgetretener hypoglykämischer Ereignisse, die nach Studienprotokoll geforderten Blutzuckermesswerte, sowie das Befolgen der Behandlungsalgorithmen regelmäßig vom Studienzentrum kontrolliert. Der Patient musste entsprechend dem Studienplan SMBG-Profile erstellen und die Ergebnisse wurden entsprechend der vorgegebenen Visiten einschließlich der Telefonvisiten überprüft und ggfs. entsprechende Maßnahmen eingeleitet. Darüber hinaus wurden die Patienten, außer zu Diät und Lebensstil, insbesondere hinsichtlich der Symptome von Hypoglykämien und notwendiger Gegenmaßnahmen, falls erforderlich auch wiederholt, geschult.	Ausgangswert bis Woche 26 stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 - 12 Wochen. Er wurde für die Studie AWARD-4 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Überlegenheit gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[27]. Angaben zum zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte sind beschränkt auf Angaben zu den Zeitpunkten 0, 26 und 52 Wochen. Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten des Behandlung mit Dulaglutid (Mittelwertdifferenz = -0,25; %-KI [-0,42; -0,07], p <0,005). Aus der Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert von < 6,5 bzw. < 7 (zu Woche 52 im 1,5 mg Dulaglutid-Behandlungsarm: 36,7 % bzw. 58,5 % vs. im Insulin glargin-Behandlungsarm: 30,4 % bzw. 49,3 %) ergeben sich keine Hinweise darauf, dass sich die Blutzuckersenkung zwischen dem Dulaglutid-Behandlungsarm und dem Insulin-Behandlungsarm deutlich unterscheidet. Des Weiteren wurde eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -3,31; %-KI [-4,17; -2,45]; p <0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitver-

[27] EPAR Trulicity, Seite 79, Stand September 2014.

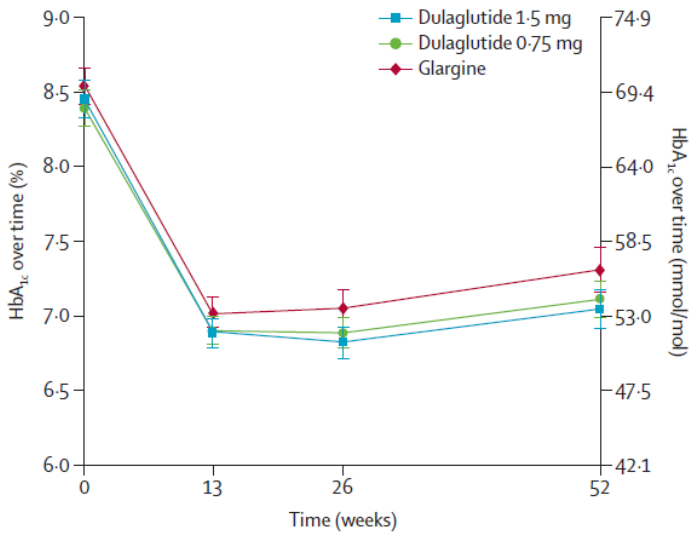
Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.60	Daher ist aus Sicht von Lilly auch für den Endpunkt "bestätigte symptomatische Hypoglykämien" das Verzerrungspotenzial niedrig. **HbA_{1c}-Verläufe in der Studie AWARD-4** Das IQWiG konstatiert: *„Somit wurde in beiden Behandlungsgruppen eine zielwertgerichtete Insulintherapie durchgeführt. Detaillierte Angaben zum zeitlichen Verlauf der HbA_{1c}-Werte während der Studie liegen nicht vor. Es sind lediglich Angaben zu den Zeitpunkten 0, 26 und 52 Wochen vorhanden.“* (IQWiG Bericht S. 60) Ergänzend zum Dossier legt Lilly Daten zum HbA_{1c}-Verlauf in der Studie AWARD-4 vor, die auch die HbA_{1c}-Werte für Woche 13 beinhalten. Diese Zahlen lagen dem IQWiG bereits als Teil des CTD für die Zulassung vor. Der HbA_{1c}-Abfall erfolgt auch während der ersten Behandlungswochen für Dulaglutid und Insulin glargin parallel. Die entsprechenden Daten wurden außerdem kürzlich publiziert und sind im Anhang angefügt (24). Da der HbA_{1c}-Wert die Anreicherung von glykiertem Hämoglobin in den Erythrozyten auf der Basis der herrschenden Blutgluko-	lauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. <u>Lebensqualität</u> Für die in der Studie AWARD-4 eingesetzten Erhebungsinstrumente (EQ-5D, APPADL/IW-SP und LBSS) lag keine adäquate Validierung für die Zielpopulation vor. Es liegen in der Studie AWARD-4 somit keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor. <u>Nebenwirkungen</u> *Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE)* Für den Endpunkt SUE (Patienten mit ≥ 1 SUE) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin für den Zeitraum bis Woche 52 (RR= 0,50; 95 %-KI [0,33; 0,77]; p = 0,001). Es traten Ereignisse über alle Organklassen hinweg ohne Häufung in einem Bereich auf. Unter dem Endpunkt SUE wurden auch Hypoglykämien erfasst, es ergibt sich jedoch kein Anzeichen dafür, dass das Ergebnis mit oder ohne Einbeziehung der Ereignisse zu Hypoglykämien unterschiedlich war. Damit ergibt sich insgesamt für den Endpunkt SUE ein geringerer Schaden der Kombination Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin).

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.60	sewerte repräsentiert, ist der zeitliche Verlauf seiner Veränderung auch von deren Lebensdauer (8 - 12 Wochen) abhängig. Eine Bestimmung des HbA_{1c} zu einem früheren Zeitpunkt als nach ca. 12 Wochen kann daher noch nicht den vollständigen therapeutischen Effekt abbilden. Aus diesem Grund ist der erste HbA_{1c}-Messwert zum Zeitpunkt 13 Wochen erfasst worden. Sowohl die mittlere HbA_{1c}-Senkung in diesen ersten Behandlungswochen als auch die mittleren HbA_{1c}-Werte über die Studiendauer verlaufen für beide Behandlungsgruppen - Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin - weitestgehend parallel und unterscheiden sich in den ersten 13 Wochen nicht wesentlich. Lilly geht daher mit dem IQWiG konform, dass *„…somit nicht von einer eingeschränkten Interpretierbarkeit der Studienergebnisse auszugehen“* ist und begrüßt, dass der HbA_{1c} als wichtiger klinischer Parameter für die Interpretierbarkeit angesehen wird.	*Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)* Die Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin führt im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin zu einem statistisch signifikant größeren Anteil von Patienten mit Abbruch wegen UE für den Zeitraum bis Woche 52 (31 (10,5 %) vs. 9 (3 %); RR = 3,46; 95 %-KI [1,67; 7,13]; p < 0,001). Unter dem Endpunkt Abbruch wegen UE wurden auch Hypoglykämien erfasst, das Ergebnis bleibt jedoch auch nach Abzug der Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant. Übelkeit und Dyspepsie aus der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* waren die häufigsten Abbruchgründe aufgrund von UE im Dulaglutidarm (jeweils 8 und 3 Patienten) bei einer Gesamtrate von 31 Patienten (10,5 %). Im Kontrollarm waren weder Übelkeit noch Dyspepsie ursächlich für einen Therapieabbruch. Es ergibt sich insgesamt ein größerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) für den Endpunkt Abbruch wegen UE. *Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker ≤ 70 mg/dl)* Für die vorliegende Bewertung wurden die Ergebnisse zu den Endpunkte zu Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.72	 Abbildung 12: HbA_{1c}-Verläufe unter Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin in der Studie AWARD-4 (24)	sowohl die Symptomatik als auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (< 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Für die Endpunkte zu symptomatischen Hypoglykämien mit den Blutzuckergrenzwerten von < 54 md/dl sowie von ≤ 70 mg/dl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Zeitraum bis Woche 52. Es kann daher weder von einem größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) ausgegangen werden.
S.126	**6.4 Lebensqualitätsfragebögen** Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass es zu dem Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“	*Schwere Hypoglykämien* In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA)[14], das Kriterium der Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst wer-

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.72 S.127	keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gibt, weil die von Lilly eingesetzten Erhebungsinstrumente (EQ-5D, APPADL/IW-SP und LBSS) für die hier relevante Zielpopulation nicht adäquat validiert seien. Lilly hat im klinischen Studienprogramm zu Dulaglutid neben dem vom IQWiG anerkannten EQ-5D VAS auch den EQ-5D verwendet, da er weltweit eines der am häufigsten eingesetzten Instrumente zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit Diabetes ist. Darüber hinaus hat sich der EQ-5D als Indexinstrument in der Lebensqualitätsforschung bewährt und wurde auch von verschiedenen Zulassungsbehörden berücksichtigt. Es ist bekannt, dass der EQ-5D kein Instrument zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität darstellt, jedoch valide Hinweise auf die allgemeine Lebensqualität der Befragten gibt. Dabei können die einzelnen Items des EQ-5D als Gesundheitszustände bzw. Veränderung der Gesundheitszustände betrachtet werden und der Summen-/Indexscore als nutzenstiftendes Merkmal. Nach Sichtung der entsprechenden und angegebenen Literatur sowie der Online-Datenbank PROQOLID (http://www.proqolid.org/) ist der EQ-5D für alle Erkrankungen	den. Für diesen Endpunkt lagen somit keine verwertbaren Daten vor. *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts,* Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zeigt sich im direkten Vergleich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Unter Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin traten bei 142 (80,3 %) Patienten ein den Gastrointestinaltrakt betreffendes Ereignis auf gegenüber 54 betroffene Patienten (18,2 %) unter Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro (RR = 2,64; 95 %-KI [2,02; 3,45]; p = < 0,001). Es ergibt sich somit ein größerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Inulins glargin + Inslin lipro, jeweils in Kombination mit oder ohne Metformin. *Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Appetitlosigkeit und Erbrechen* Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Dyspepsie sowie Erbrechen* berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit (RR = 7,63; 95 %-KI [4,02; 14,45]; p < 0,001), Diarrhö (RR = 2,79 [1,67; 4,66]; p = < 0,001), Erbrechen (RR = 7,22 [2,88; 18,15]; p < 0,001), Dyspepsie (RR = 27,09 [3,71; 198,07]; p < 0,001) sowie Appetitlosigkeit (RR = 55,19 [3,38; 900,51]; p = 0,001) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin im Vergleich zu einer

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	anwendbar. Das IQWiG kommt außerdem zu dem Schluss, dass die verwendeten krankheitsspezifischen Instrumente zur Messung der Lebensqualität ebenfalls nicht für die in den Studienprogrammen eigebundenen Patienten validiert seien. Dem und vor allem der Begründung des IQWiG kann seitens Lilly nicht zugestimmt werden. So kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass der LBSS für die Population in Anwendungsgebiet-D nicht validiert sei. Der bereits oben genannten Online-Datenbank PROQOLID (http://www.proqolid.org/) ist zu entnehmen, dass der Fragebogen anwendbar ist bei Patienten mit Typ 1 und 2 Diabetes mellitus, sofern sie Insulinanwender sind. Neben der von Cox et. al. bereits im Dossier eingebrachten Validierungsstudie gibt es weitere Veröffentlichungen, die die Verwendbarkeit für Patienten mit Diabetes belegen (45-47).	Behandlung mit einem langwirksamen Insulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin jeweils in der Kombination mit oder ohne Metformin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-4 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt[28]. Gemäß der Angaben im öffentlichen Bewertungsbericht der EMA ist studienübergreifend die Inzidenz für „Erbrechen“ nach der ersten Gabe der Studienmedikation am höchsten und erreicht nach einigen Gaben einen „Steady-State“ mit einer mediane Wahrscheinlichkeit für Erbrechen (pro Stunde) von ca. 1% sowie einer medianen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Übelkeit pro Stunde von ca. 2%[18]. Auch gemäß Fachinformation waren die Ereignisse typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant. In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse währen der ersten 2 - 3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab[19].

[28] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBDD_Studienbericht, Zeitpunkt 52 Wochen.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.137	Zu den Lebensqualitätsinstrumenten APPADL bzw. IW-SP bemängelt das IQWiG, dass die Validierungspopulation nicht der im Anwendungsgebiet D entspricht und führt zur Begründung die nicht vergleichbaren BMI der Gruppen an. So waren nach Meinung des IQWiG in die Validierungsstudie zum APPADL und IW-SP Patienten mit einem extrem hohen BMI (mittlerer BMI von 38 kg/m²) eingeschlossen, bei denen zusätzlich die Gewichtsreduktion ein sekundärer Endpunkt war. Primärer Endpunkt war jedoch die Validierung des Instrumentes bei Patienten mit Adipositas Grad I bis II gemäß WHO-Definition (BMI von 30–40 kg/m²). Der mittlere BMI in der Studienpopulation von AWARD-4 lag bei 32 kg/m² in der Dulaglutid 1,5 mg Gruppe und bei 32.4 kg/m² in der Insulin glargin Gruppe. Damit liegen alle Werte innerhalb des BMI Bereichs von 30–40 kg/m², der zur Validierung herangezogenen Patientenpopulation. Insgesamt sind aus Sicht von Lilly daher die verwendeten Instrumente zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die daraus resultierenden Daten für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.	Daten zur Dauer der nicht schwerwiegenden unerwünschten gastrointestinalen Ereignisse liegen für die Studie AWARD-4 nicht vor. Für den Endpunkt Erbrechen zeigt sich zudem ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest $p = 0,034$). Während bei Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten einer Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vorliegt ist bei Patienten ≥ 65 Jahre der Effekt gleichgerichtet, die Anteile von Patienten mit Erbrechen unterscheiden sich jedoch nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsarmen. Es ergibt sich ein größerer Schaden von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin für die Patientengruppe < 65 Jahre, nicht jedoch für die Patientengruppen ≥ 65 Jahre. *Pankreatitis* Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdomineller Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (Clinical Event Classification (CEC) Group) beurteilt und adjudiziert. In keinen der beiden relevanten Behandlungsarmen traten Pankreatitiden auf. Ein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zur Vergleichstherapie Insulin Glargin + Insulin lispro jeweils

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		in der Kombination mit oder ohne Metformin lässt sich nicht ableiten *Reaktionen an der Injektionsstelle* Reaktionen an der Injektionsstelle wurden als weitere spezifische Nebenwirkungen erhoben. Diese wurden mithilfe von mehreren MedDRA-Terms klassifiziert und beinhalteten (lokale) Ereignisse, die mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder, die von den Prüfärzten als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz. Es treten keine Behandlungsunterschiede zwischen der den relevanten Behandlungsarmen auf. Ein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zur Vergleichstherapie Insulin Glargin + Insulin lispro jeweils in der Kombination mit oder ohne Metformin lässt sich nicht ableiten. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich ein geringer Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin in Kombination mit Metformin. Dieser ist begründet in der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen. Dem gegenüber steht zwar ein größerer Schaden hinsichtlich der Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie der gastrointestinalen Nebenwirkungen, welcher jedoch nach Abwägung der jeweiligen klinischen Relevanz eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nicht rechtfertigt. Fazit: In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen verbleiben ein positiver und mehrere negative Effekte für Dulaglutid. In der Abwägung stellen die negativen Effekte für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie und Appetitlosigkeit den Vorteil von Dulaglutid bei den SUE nicht gänzlich infrage. Dennoch führen sie zu einer Abschwächung des Vorteils, sodass sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen von Dulaglutid + einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin ergibt. **<u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>** Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie Anhaltspunkt eingeordnet. Da zur Herleitung eines Zusatznutzen von Dulaglutid in der Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Insulin) vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse einer einzelnen randomisierten kontrollierte Studie (AWARD-4) vorgelegt wurde, ist eine Einordnung in der Kategorie „Beleg“ nicht gerechtfertigt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie A-

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		WARD-4 als niedrig eingestuft. Auf Ebene der Endpunkte führt die mangelnde Verblindung der Prüfintervention vs. der aktiven Vergleichssubstanz bei subjektiv berichteten Endpunkten zu einem als hoch eingestuftes Verzerrungspotenzial. Entsprechend wurde für folgende Endpunkte das Verzerrungspotenzial abweichend von der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers als hoch eingeschätzt: EQ-5D-VAS, Abbruch wegen UE, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker ≤ 70 mg/dl), Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Pankreatitis, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (auf Basis der SOC-Gesamtrate), Dyspepsie und Reaktionen an der Injektionsstelle. Bei dem Endpunkt SUE handelt es sich demgegenüber um einen Endpunkt mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen. Für die Aussagesicherheit für die Ergebnisse zu diesen Endpunkt kann somit von einem Hinweis auf einen geringeren Schaden unter der Behandlung von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin ausgegangen werden. Hinsichtlich der Interpretation der Daten zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen ist festzustellen, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbun-

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.138		den sind. Es ist daher fraglich, inwieweit einzelne Symptome getrennt voneinander und als eine jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können bzw. es zu einer Überschätzung des durch Dulaglutid verursachten Schadens kommt. In Bezug auf die unter einer Behandlung mit Dulaglutid auftretenden spezifischen Nebenwirkungen in Form von Ereignissen, die den Gastrointestinaltrakt betreffen, ist zudem anzumerken, dass sich diese auch als Abbruchgründe im Endpunkt *Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)* wiederfinden und es somit zu einer doppelten Betrachtung und damit ggf. zu einer Überschätzung von Schadensaspekten in der Kategorie Nebenwirkungen kommt. Detaillierte Angaben zum zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte während der Studie liegen nicht vor. Es sind lediglich Angaben zu den Zeitpunkten 0, 26 und 52 Wochen vorhanden. Aus der Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert von < 6,5 bzw. < 7 (zu Woche 52 im 1,5 mg Dulaglutid-Behandlungsarm: 36,7 % bzw. 58,5 % vs. im Insulin glargin-Behandlungsarm: 30,4 % bzw. 49,3 %) ergeben sich jedoch keine Hinweise darauf, dass sich die Blutzuckersenkung zwischen dem Dulaglutid-Behandlungsarm und dem Insulin-Behandlungsarm deutlich unterscheidet. Es ist somit nicht von einer eingeschränkten Interpretierbarkeit der Studienergebnisse (beispielsweise für den Endpunkt Hypoglykämie) auszugehen.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Abwägung der Effekte unter einer Behandlung mit Dulaglutid für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird der Hinweis auf einen geringeren Schaden in der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt SUE durch die Anhaltspunkte für einen größeren Schaden bei insgesamt sieben Endpunkten der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen abgeschwächt. Die für die Endpunkte *Abbruch wegen UE*, *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie* und *Appetitlosigkeit* vorliegenden Nachteile stellen den Vorteil von Dulaglutid bei den SUE jedoch nicht gänzlich in Frage. In der Gesamtbetrachtung weist die Studie AWARD-4 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene in Verbindung mit einem zumeist hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aufgrund mangelnder Verblindung der Prüfintervention vs. der aktiven Vergleichssubstanz auf. Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, die sich insbesondere hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen ergeben könnten, rechtfertigen eine Herabstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt, so dass hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird. **Fazit:** Für die Behandlung erwachsener Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung liegt in der Gesamtbetrach-

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		tung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Humaninsulin vor. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Dulaglutid (in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Vor dem Hintergrund der fehlenden Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten und zur Sicherheit sowie der Abschwächung des Vorteils bei der Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen durch als kontrollierbar und behandelbar eingestuften gastrointestinalen nicht schwere Nebenwirkungen kann insgesamt nicht von einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ausgegangen werden. Eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen ist daher nicht gerechtfertigt. Für die Kombination von Dulaglutid in Kombination mit Insulin außer der ausschließlichen Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6.5 Patientenzahlen In seinem Bericht kommt das IQWiG zu der Einschätzung, dass es durch die Darstellung im Dossier in den Anwendungsgebieten B und C (Kombination von Dulaglutid mit Metformin / Metformin + Sulfonylharnstoff) zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen kommt. Lilly hat sich bei der Darstellung der Versorgungszahlen auf die vom G-BA im Rahmen früherer Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet Diabetes festgelegten Patientenzahlen bezogen. Die Therapie des Typ2 Diabetes ist in der Mehrzahl der Fälle eine Kombinationstherapie, und gemäß nationaler und internationaler Leitlinien sind, basierend auf den Zulassungen der einzelnen Antidiabetika, sehr viele unterschiedliche Kombinationen von Arzneimitteln möglich. Es ist daher einerseits nicht realistisch, alle möglichen Kombinationen innerhalb von Zulassungsstudien zu untersuchen, und andererseits in Bezug auf die Versorgungszahlen abzubilden. Aus Sicht von Lilly wurden daher die	(mit oder ohne orales Antidiabetikum) legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können. Der G-BA berücksichtigt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika der Wirkstoffklasse der DPP-IV Inhibitoren (Gliptine) sowie für den GLP1-Rezeptoragonisten Lixisenatid (Beschluss vom 4. September 2014) angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.138	Versorgungszahlen in Bezug auf die therapeutischen Kombinationsmöglichkeiten mit der höchsten Versorgungsrelevanz dargestellt. Dies betrifft für die Anwendungsgebiete B und C die Kombination von Dulaglutid mit Metformin bzw. von Dulaglutid mit Metformin + Sulfonylharnstoff. Weitere Kombinationen sind denkbar, haben aber basierend auf den Verordnungszahlen eine untergeordnete Bedeutung. Im Beschluss zu Albiglutid wurden vom G-BA im Anwendungsgebiet B die folgenden Patientenzahlen festgelegt: - Kombination mit Metformin (468.700 Patienten) und - Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (35.900 Patienten) Lilly hat im Dulaglutid-Dossier alleine für die Kombination mit Metformin die Patientenzahl 634.600 angegeben, das stellt eher eine Überschätzung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet B dar, nicht jedoch wie vom IQWiG angenommen eine Unterschätzung.	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In Anbetracht der gleichen Substanzklasse und der vergleichbaren Zulassung von Albiglutid und Dulaglutid in Bezug auf die Kombination mit OAD erscheint eine Übernahme dieser Patientenzahlen angezeigt. Darüber hinaus kommt das IQWiG in *Abschnitt 5.2* der Nutzenbewertung zu Dulaglutid *(*https://www.g-ba.de/downloads/92-975-778/2015-04-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Dulaglutid.pdf*)* zu dem Schluss, dass das Anwendungsbiet D (Kombinationstherapie mit Insulin) aufzuteilen sei in eine Kombination mit. kurzwirksamen bzw. langwirksamen Insulin. Dieser Trennung kann Lilly nicht folgen und bezieht sich auf das am 23. Oktober 2013 erfolgte Beratungsgespräch beim G-BA (48). Dort wurden insbesondere die entsprechenden Anwendungsgebiete und die vom G-BA festgelegte ZVT diskutiert. Dabei wurde das entsprechende Anwendungsgebiet definiert als *„in Kombination mit Insulin mit oder ohne orales Antidiabetikum“*, ohne dass der G-BA eine solche Unterteilung vorgenommen hat, wie sie vom IQWiG vorgegeben wird. Verstärkt wird die Position von Lilly noch durch den erst kürzlich veröffentlichten G-BA-Beschluss zu Albiglutid. Dort hat der G-BA	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Patientenzahl für das Anwendungsgebiet D - In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) - und der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie von Metformin + Humaninsulin auf ca. 450 000 - 650 000 Patienten festgelegt. Zu der Indikation in Kombination mit Insulin heißt es in der Fachinformationen von Albiglutid, dass eine Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin möglich ist, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken. Eine Einschränkung nur auf Basalinsulin besteht hingegen für Dulaglutid nicht. In der Fachinformation für Dulaglutid heißt es entsprechend *„Kombinationstherapie: In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann…“* Da die Fachinformationen für Albiglutid die Kombination mit Basalinsulin einschließt und zudem der G-BA in seinem Beschluss zu Albiglutid für die Kombination mit Insulin keine Einschränkung auf ein bestimmtes Insulin vornimmt, sollte es auch für Dulaglutid keine Aufteilung des Anwendungsgebiet D und auch keine	

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Trennung der Patientenzahlen, wie vom IQWiG vorgenommen, geben. Lilly bittet den G-BA, dies bei der abschließenden Bewertung zu berücksichtigen. **6.6 Kosten** **Angaben zu den Metformin Kosten** Bei der Darstellung der Kosten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bemängelt das IQWiG, dass die Kosten für Metformin im Dossier nicht richtig beziffert wurden und es dadurch zu einer Unterschätzung des Preises für Metformin kommt. Für Metformin gibt es einen Festbetrag in Höhe von 18,78 € (Wirkstärke 1000 mg, 180 St. der Packungsgröße N3). Nach Abzug des Apothekenrabatts gem. §130 SGB V (entspricht 1,77 €) und des Rabatts nach §130a SGBV (entspricht 0,62 €) belaufen sich die Kosten nach Abzug aller gesetzlicher Rabatte auf 16,39 €. Bei der Recherche zu den Kosten für Metformin hat Lilly einen Preis (gleiche Wirkstärke und Packungsgröße) von 16,31 €	Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3 000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung im Beschluss wird deshalb eine Wirkstärke von 1 000 mg Metformin/ Tablette zu Grunde gelegt. Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für Metformin 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.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Wirkstärke 1000mg, 180 St. der Packungsgröße N3) ermittelt, der unterhalb des Festbetrags liegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts nach §130 SGB V (entspricht 1,77 €) und des Rabatts nach §130a SGBV (entspricht 0,30 €), der in der ursprünglichen Berechnung im Dossier nicht berücksichtigt wurde, belaufen sich die Kosten auf 14,24 €. Dies entspricht einer Differenz zum Festbetrag für Metformin abzüglich aller gesetzlicher Rabatte von (16,39 € - 14,24 € =) 2,15 €/Packung. Im Dossier zu Dulaglutid wurde dies von Lilly in Modul 3 (B/C/D) in *Tabelle 3-11 bzw. 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie* dargestellt und entsprechend als 'Apothekenpreis kleiner Festbetrag' ausgewiesen. **Angaben zu den Humaninsulin Kosten** Die Berechnung der Kosten des Humaninsulins wurden ent-	Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit indivi-

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

<table>
<tr><th>Seite,

Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>sprechend der Gewichtsangaben des Mikrozensus 2013 neu berechnet, da das IQWiG in seinem Bericht darauf hingewiesen hatte, dass mit dem kürzlich erschienen Bericht aktuelles Gewichtsangaben vorliegen. Durch die Erhöhung des Durchschnittsgewichtes von 75,6 kg auf nun 76,3 kg betragen die Kosten für Humaninsulin nun zwischen 203,51-407,02 €.

Insgesamt wurden die Jahrestherapiekosten dementsprechend angepasst und sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

<table><tr><th>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichsthe-</th><th>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</th><th>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</th></tr></table></td><td>duell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt[29,30]. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Gemäß Fachinformation[31] liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Köpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt,</td></tr>
</table>

[29] J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (3): 20–24.
[30] Fachinformation Insuman Rapid, Stand: Dezember 2013.
[31] Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Dezember 2013.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

	rapie)			1.277.360.500
	Zu bewertendes Arzneimittel			
	Dulaglutid	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	1.965,17	132.281.500-264.563.000
	Insulin (schnell wirkend)		203,51-407,02	18.772.000-56.309.500
	Metformin		28,48-86,43	58.968.000-255.521.500
	Blutzuckerteststreifen		131,04-393,11	3.123.000-13.526.500
	Lanzetten		6,94 – 20,81	**1.491.893.000-1.895.751.000**
	Gesamt		**2.335,14-2.872,54**	
	Zweckmäßige Vergleichstherapie			
	Insulin (lang wirkend, NPH-Insulin)	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	203,51-407,02	132.281.500-264.563.000
	Insulin (schnell wirkend)		203,51-407,02	132.281.500-264.563.000
	Metformin		28,48-86,43	18.772.000-56.309.500

dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

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

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

Für die Kombination Dulaglutid mit Insulin wurde bei den Kosten für die Insulintherapie die Kosten für Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt. Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt. Im Falle einer Kombination von Dulaglutid mit Insulin

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Blutzuckerteststreifen		131,04-393,11	58.968.000- 256.521.500
Lanzetten		6,94 – 20,81	3.123.000- 13.526.500
Gesamt		**573,48-1.314,39**	**345.426.000- 854.483.500**

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, 3.2.4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-5 dargestellte Ziepulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

können ggf. abweichende Kosten entstehen aufgrund des geringeren Insulinbedarfs. Eine Quantifizierung der ggf. erfolgten Reduzierung des Insulinbedarfs ist nicht möglich und wird in der Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

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. Regelhafte 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.

Stellungnehmer: *Lilly Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH. H9X-MC-GBCF und H9X-MC-GBDE (AWARD-5 und AWARD-6) Analysen: Indirekter Vergleich. 2014.

2. ICON Health Economics. H9X-MC-GBCF und H9X-MC-GBDE (AWARD-5 und AWARD-6) Analysen: Indirekter Vergleich. 2014.

3. Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBCF Clinical Study Report. 2013.

4. Spencer K, Colvin K, Braunecker B, Brackman M, Ripley J, Hines P, et al. Operational challenges and solutions with implementation of an adaptive seamless phase 2/3 study. Journal of diabetes science and technology. 2012;6(6):1296-304.

5. Skrivanek Z, Gaydos BL, Chien JY, Geiger MJ, Heathman MA, Berry S, et al. Dose-finding results in an adaptive, seamless, randomized trial of once-weekly dulaglutide combined with metformin in type 2 diabetes patients (AWARD-5). Diabetes, obesity & metabolism. 2014;16(8):748-56.

6. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). Diabetes care. 2014;37(8):2149-58.

7. Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBCF (AWARD-5) post-hoc Analysen. 2014.

8. Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBDE Clinical Study Report. 2014.

9. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, Gonzalez JG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2014;384(9951):1349-57.

10. Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBDE (AWARD-6) post-hoc Analysen. 2014.

11. Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, 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;37:2141-8.

12. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. International journal of clinical practice. 2010;64(5):562-76.

13. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP, Sitagliptin Study G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes, obesity & metabolism. 2007;9(2):194-205.

14. American Diabetes Association. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. 2005.

15. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. 2013.

16. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2012. Diabetes care. 2012;35 Suppl 1:S4-S10.

17. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes care. 2014;37 Suppl 1:S5-13.

18. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes care. 2012;35(6):1364-79.

19. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. The Journal of clinical investigation. 1998;101(3):515-20.

20. Meier JJ, Gethmann A, Gotze O, Gallwitz B, Holst JJ, Schmidt WE, et al. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. Diabetologia. 2006;49(3):452-8.

21. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity. 2014.

22. Lilly Deutschland GmbH. Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid (Trulicity®) im Anwendungsgebiet B - Indirekter Vergleich: AWARD-5 versus Nauck 2007/Seck 2010. 2015.

23. Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBDD Clinical Study Report. 2013.

24. Blonde LJ, J.; Gross, J.; Woo, V.; Jiang, H.; Fahrbach, J. L.; Milicevic, Z. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet. 2015.

25. Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBDD (AWARD-4) post-hoc Analysen. 2014.

26. Eli Lilly and Company. Annotated Design For Trial: GBDD. 2010.

27. Lilly Deutschland GmbH. Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid (Trulicity®) im Anwendungsgebiet D - Ergänzende Daten von AWARD-4 zu dem Endpunkt Hypoglykämien. 2015.

28. Barendse SS, H.; Frier, B. M.; Speight, J. The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in Type 2 diabetes: a narrative review. DIABETIC Medicine. 2011.

29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2009.

30. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. Diabetes. 2014;63(5):1738-47.

31. Munshi MNS, A. R.; Suhl, E.; Staum, E.; Desrochers, L.; Sternthal, A.; Giusti, J.; McCartney, R.; Lee, Y.; Bonsignore, P.; Weinger, K. Frequent hypoglycemia among elderly with poor glycemic control. Arch Intern Med. 2011.

32. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes. 1997.

33. Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. Diabetes care. 2014.

34. Adler GKB, I.; Failing, H.; Waring, E.; Dotson, S.; Freeman, R. Antecedent Hypoglycemia Impairs Autonomic Cardiovascular Function. Diabetes. 2009.

35. Lingvay I. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes—Consequences and Risk Assessment. Diabetes Management. 2011.

36. Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBDC Clinical Study Report. 2013.

37. Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, 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):2141-8.

38. Eli Lilly and Company. CTD 2.7.3. Summary of Clinical Efficacy. 2013.

39. Adetunji OJ, H.; Jia, N.; Milicevic, Z. Assessment by baseline HbA1c of key outcomes for once weekly dulaglutide versus daily insulin glargine, both with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes from the Assessment of Weekly AdministRation of dulaglutide in Diabetes 4 (AWARD-4) study. 2015.

40. Lilly Deutschland GmbH. H9X-MC-GBDB (AWARD-2) Analysen: Indirekter Vergleich. 2014.

41. Lilly Deutschland GmbH. H9X-MC-GBDB (AWARD-2) Analysen: Indirekter Vergleich Sensitivitätsanalyse nach Signorovitch 2010. 2014.

42. Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBDB Clinical Study Report. 2013.

43. Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBDB (AWARD-2) post-hoc Analysen 2014.

44. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Jarvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. Diabetes care. 2005;28(2):254-9.

45. Wild DM, R.; Brohan, E.; Christensen, T.Clauson, P.; Gonder-Frederick, L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. Patient Education and Counseling. 2007.

46. Marrett ES, T.; Mavros, P.; Alexander, C. M. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. Diabetes, Obesity and Metabolism,. 2009.

47. Currie CJM, C. L.; Poole, C. D.; Sharplin, P.; Lammert, M.; McEwan, P. Multivariate models of healthrelated utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. Current medical research and opinion. 2006.

48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift Beratungsgesprach gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-087. 2013.

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	12.05.2015
Stellungnahme zu	Dulaglutid Trulicity®
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 *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 37-40	<u>Anmerkung:</u> In der Nutzenbewertung von Dulaglutid zur Fragestellung B zieht das IQWiG zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens die Methodik der inferenzstatistischen Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße gemäß seiner Allgemeinen Methoden heran [1]. In der Begründung für die Festlegung der Schwellenwerte heißt es, dass „... *um für eine interessierende verschobene Hypothesengrenze dieselbe Power zu erhalten die Fallzahl erhöht werden muss ... und von einem Regelfall des Vorliegens von zwei Studien ausgehend eine Verdoppelung der Fallzahl angenommen wird ...“* Angesichts der Tatsache, dass oft nur eine pivotale Zulassungsstudie vorliegt, und sich die Power durch weitere Faktoren wie die Unterteilung in verschiedene Anwendungsgebiete oder Subgruppenanalysen zusätzlich verringern kann, stellt sich die Frage, inwiefern die Annahme des Vorliegens zweier Studien zutreffend ist. Es erscheint umso fraglicher, diese Hypothese auf indirekte Vergleiche (wie bei Fragestellung B) zu übertragen, die in der Regel viermal so viele Studien einschließen müssen wie ein direkter Vergleich, um	Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer vier indirekte Vergleiche vorgelegt. - Indirekter Vergleich I (Studien H9X-MC-GBCF (AWARD-5, im Folgenden AWARD-5 genannt, Dulaglutid + Metformin) und Arechavaleta 2011 (Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin) - Indirekter Vergleich II (Studien H9X-MC-GBDE (AWARD-6, im Folgenden AWARD-6 genannt, Dulaglutid + Metformin) und LEAD-2 (Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Liraglutid + Metformin) - Indirekter Vergleich III (Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und Nauck 2007/Seck 2010 (Glipizid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin) - Indirekter Vergleich IV (Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und GLP 112753 (HARMONY 3, im Folgenden HARMONY 3 genannt, Glimepirid + Metformin); Brücken-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die gleiche Präzision zu erzielen [2]. In der Konsequenz kann der verwendete Schwellen-Algorithmus bei indirekten Vergleichen zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens oder zur Einstufung in die Kategorie „kein Zusatznutzen“ führen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Basis indirekter Vergleiche sollte die geringere Präzision der Intervallschätzer berücksichtigt werden.	komparator: Sitagliptin + Metformin) **Indirekte Vergleiche I, II und III** Der indirekte Vergleich zwischen der Studien AWARD-5 und Arechavaleta 2011 (30 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da zum einen die Daten zu den Nebenwirkungen unvollständig waren und damit keine sachgerechte Gesamtaussage zum Zusatznutzen möglich ist. Zum anderen waren die Studienpopulationen der beiden Studien nicht hinreichend ähnlich. Gemäß der Einschlusskriterien in der Studie AWARD-5 sollte der HbA1c-Ausgangswert zwischen 7 und 9,5 % und in der Studie Arechavaleta 2011 zwischen 6,5 und 9,0 % liegen. Auch nach einer vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Sensitivitätsanalyse für die Studie AWARD-5 mit dem Ziel die Patientenpopulation hinsichtlich des HbA1c-Wertes an die Population der Studie Arechavaleta 2011 anzugleichen, bleiben relevante Unterschiede im mittleren HbA1c-Ausgangswert zwischen den Patientenpopulationen der betreffenden Behandlungsarme bestehen. Entsprechend lag der mittlere HbA1c-Ausgangswert in der Studie AWARD-5 mit 7,8 % oberhalb des Wertes in der Studie Arechavaleta 2011 (7,5 %). Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-6 und LEAD-2 (26 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		einerseits die Populationen der jeweiligen Studien in Bezug auf den Ausgangs-HbA1c-Wert nicht hinreichend ähnlich (Abweichung von 0,3 % zwischen den betreffenden Studienarmen) waren und andererseits auch die Senkung der HbA1c-Werte in den jeweiligen Liraglutidarmen der beiden Studien nicht vergleichbar war (Unterschied von 0,44 %). Weiterhin war in der Studie LEAD-2 nicht sichergestellt, dass die Patienten die für sie maximal tolerierbare Metformindosis erhalten hatten, da die tägliche Metformindosis nur bis maximal 2000 mg auftitriert werden konnte, so dass nicht für alle Patienten davon ausgegangen werden kann, dass diese tatsächlich das Einschlusskriterium „wenn Metformin alleine den Blutzucker nicht ausreichend senkt“ erfüllen. Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 (104 Wochen) wurde zunächst als ungeeignet für die Nutzenbewertung eingestuft, da aufgrund einer bestehenden Unvollständigkeit der Daten zu den Nebenwirkungen keine sachgerechte Gesamtaussage zum Zusatznutzen möglich ist. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten für den indirekten Vergleich III eingereicht. Auch nach Betrachtung der Gesamtheit der vorliegenden Daten ist der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 für die Ableitung des Zusatznutzens von Dulaglutid nicht geeignet, da die Studienpopulationen der beiden Studien nicht hinreichend ähnlich sind. Die Studie AWARD-5 schließt Patienten mit einem HbA1c-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ausgangswert zwischen 7,0 % und 9,5 % ein, die Studie Nauck 2007/Seck 2010 Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 6,5 % und 10 % ein. Es bestehen zudem relevante Unterschiede im mittleren HbA1c-Ausgangswert: Bei Patienten der A-WARD-5 Studie liegen die HbA1c-Ausgangswerte im Mittel bei 8,15 %, bei Patienten der Nauck 2007/Seck 2010-Studie bei 7,65 %. Die eingeschlossenen Patientenpopulationen sind daher insgesamt nicht ausreichend ähnlich. Die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Sensitivitätsanalyse auf Basis einer Anpassung der Einschlusskriterien der AWARD-5-Studie an die der Studie Nauck 2007/Seck 2010 kann keine ausreichende Ähnlichkeit der Populationen herstellen. **Indirekter Vergleich IV** AWARD-5 (Dulaglutid-Studie) Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie (Phase II/III) zum Vergleich von Dulaglutid und Sitagliptin jeweils in der Kombination mit Metformin, die in zwei Stadien unterteilt war. Stadium I diente der Dosisfindung, im Stadium II wurden zwei Behandlungsarme ausgewählt und fortgeführt. Dies waren die Dosierungen 0,75 mg 1 x wöchentlich bzw. 1,5 mg Dulaglutid 1 x wöchentlich. Die Auswahl erfolgte anhand eines prädefinierten Clinical utility index (CUI), in den die Veränderungen vom HbA1c-Ausgangswert, des Gewichts, des Pulses und des di-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		astolischen Blutdrucks eingingen. In Stadium II der Studie wurden 972 Patienten im Verhältnis 2:2:2:1 in die ausgewählten Behandlungsarme Dulaglutid (0,75 mg/Woche), Dulaglutid (1,5 mg/Woche), Sitagliptin und Placebo (nach 26 Wochen[1] gefolgt von Sitagliptin) (jeweils in Kombination mit Metformin) randomisiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind 2 der 4 Behandlungsarme relevant (1,5 mg/Woche Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Sitagliptin in Kombination mit Metformin). In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die Metformin oder ein anderes orales Antidiabetikum in der Monotherapie oder eine Kombinationstherapie von Metformin mit einem anderen oralen Antidiabetika erhalten hatten und unter dieser Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten (HbA1c-Wert ≥ 7 % und ≤ 9,5 % zu Beginn der Run-in-Phase). 88,2 % bzw. 86,3 % (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) der Patienten in dieser Studie bekamen bei Studieneinschluss Metformin (als Mono- oder Zweifachkombination). Zudem waren auch Patienten ohne Vorbehandlung mit unzureichender Blutzuckerkontrolle, definiert als HbA1c-Wert ≥ 8 % und ≤ 9,5 % zu Beginn der Run-in-Phase eingeschlossen (Anteil unter 10 %).

[1] Ausgehend vom Beginn der Studie mit Stadium I.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Studie umfasste nach dem Screening eine Lead-in-Phase mit einer Dauer von bis zu 11 Wochen, eine 104-wöchige Behandlungsphase (Stadium I und II) und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase. Die Patienten mussten vor Randomisierung mindestens 6 Wochen eine stabile Metformin-Dosis von ≥ 1500 mg/Tag erhalten haben, ggf. zusätzliche orale Antidiabetika wurden in der Lead-in-Phase abgesetzt. Die Studie AWARD-5 war darauf ausgelegt, eine Patientenpopulation einzuschließen, die trotz Monotherapie mit Metformin mit einer Dosis ≥ 1500 mg täglich eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweist. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Patienten weitgehend der Zielpopulation des oben genannten Anwendungsgebietes von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin entsprechen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 Behandlungswochen. Die Patienten erhielten je nach Behandlungsarm 1,5 mg/Woche Dulaglutid oder 100 mg/Tag Sitagliptin (sowie zusätzlich jeweils ≥ 1500 mg/Tag Metformin). Eine bedarfsabhängige Eskalation der Studienmedikation war nicht vorgesehen. Eine Notfallmedikation war in dieser Studie nicht erlaubt. Bei persistierenden Hyperglykämien mit Blutglukosewerten über prädefinier-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ten Grenzwerten mussten die Patienten die Studie abbrechen. HARMONY 3 (Glimepirid-Studie) Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte doppelblinde vierarmige Zulassungsstudie (Phase III) von Albiglutid mit einer Behandlungsphase von insgesamt 156 Wochen. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag über mindestens 8 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Wert ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine 2-wöchige Screeningphase, eine 4-wöchige Run-in-/Stabilisierungsphase, eine doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase von 156 Wochen sowie eine Nachbeobachtung von 8 Wochen. Eine Interimsanalyse war gemäß Protokoll geplant, nachdem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten. Es wurden insgesamt 1049 Patienten im Verhältnis 3:3:3:1 in die 4 Behandlungsarme Albiglutid + Metformin, Glimepirid + Metformin, Sitagliptin + Metformin und Placebo + Metformin randomisiert. In den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarmen wurden 317 Patienten mit Glimepirid in Kombination mit Metformin sowie 313 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 104 Wochen.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit einer fixen Dosis von 100 mg/Tag Sitagliptin oder eine Dosis von 2 mg/Tag Glimepirid behandelt, die ab Woche 4 maskiert auf 4 mg/Tag erhöht werden konnte. Insgesamt haben 57 % der Patienten im Glimepiridarm im Verlauf der Studie eine Dosiserhöhung erhalten. Diese Dosiserhöhung erfolgte im Mittel nach 41,6 Wochen[2]. In den beiden Behandlungsarmen Sitagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin zeigt sich insgesamt ein weitgehend einheitliches Bild der HbA1c-Verläufe. Die maximale Differenz im HbA1c-Wert zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt bei ca. 0,2 Prozentpunkten. Eine hyperglykämische Notfallmedikation war nach Wahl des Prüfarztes zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. Patienten, die eine Dosiserhöhung der Studienmedikation erhalten hatten, mussten diese höhere Dosis für mindestens 4 Wochen erhalten haben, bevor eine hyperglykämische Notfallmedikation eingesetzt werden konnte. *Ähnlichkeit der Studien* In beiden Studien (AWARD-5 (Dulaglutid-Studie) und HARMONY 3

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

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		(Glimepirid-Studie)) entsprechen die Patienten weitgehend der Zielpopulation (unzureichende Blutzuckereinstellung trotz einer Monotherapie mit Metformin (≥ 1500 mg/Tag)). Hinsichtlich der Charakteristika Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, HbA1c-Wert zu Studienbeginn (~8,1 % in allen Behandlungsarmen) und BMI besteht weder zwischen den Studien noch zwischen den einzelnen Armen der jeweiligen Studien ein relevanter Unterschied. Das mittlere Gewicht der Patienten in der Studie AWARD-5 war mit 86,7 bzw. 86,0 kg (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) etwas niedriger als in der Studie HARMONY 3 (90,3 bzw. 91,8 kg im Sitagliptin- bzw. Glimepiridarm). Da keine maßgeblichen Unterschiede hinsichtlich der Studienpopulation zwischen den Studienpopulation aus den vorliegenden Daten hervorgehen, kann von einer hinreichenden Ähnlichkeit für einen adjustierten indirekten Vergleich ausgegangen werden. Ein Vergleich der HbA1c-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin (AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine stärke Reduktion des HbA1c-Wertes in den ersten drei Monaten der Behandlung mit Dulaglutid als unter einer Behandlung mit Glimepirid. Somit führt das eingesetzte Glimepirid-Regime wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten unter Glimepirid. Die Vergleichbarkeit des Brückenkomparators (Sitagliptin + Metformin) wird für die vorliegenden Studien als aus-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		reichend angesehen, da zum einen die Dosierung identisch war (100 mg/Tag Sitagliptin in Kombination mit ≥ 1500 mg/Tag Metformin.) und zum anderen eine vergleichbaren Senkung des HbA1c-Wertes in den Sitagliptinarmen beider Studien beobachtet wurde. Insgesamt werden die beiden Studien AWARD-5 und HARMONY 3 als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen. **<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>** Zu den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher[3] <u>Mortalität und Morbidität</u> *Mortalität* Die Gesamtmortalität wurde in den Studien nicht als eigener Endpunkt erhoben, aber im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Somit erfolgte keine Adjudizie-

[3] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		rung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee. In der Studie AWARD-5 traten insgesamt ein Todesfall unter Dulaglutid + Metformin auf. In der HARMONY 3 Studien traten insgesamt drei Todesfälle unter Glimepirid + Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt. *Morbidität* Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität lagen keine für einen direkten oder indirekten Vergleich verwertbaren Daten für Dulaglutid (in Kombination mit Metformin) vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. *Ergänzende Endpunkte* Der in beiden Studien gewählte primäre Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 - 12 Wochen. Er wurde sowohl für die Studie AWARD-5 als auch für die Studie HARMONY 3 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzu-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ckersenkung von der EMA anerkannt. Ein Vergleich der HbA1c-Werte unter Dulaglutid + Metformin (AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine stärkere Reduktion des HbA1c-Wertes bei einer Behandlung mit Dulaglutid als unter einer Behandlung mit Glimepirid. Die Veränderung zum Zeitpunkt Woche 104 ist statistisch signifikant (Mittelwertdifferenz = -0,59 [-0,84; -0,34]; p = <0,001). Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -3,17, 95 %-KI [-4,09; -2,25], p <0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. <u>Lebensqualität</u> Es liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Nebenwirkungen</u> *Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)* Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt "Studienabbrüche wegen UE" ist zu berücksichtigen, dass in der Studie AWARD-5 eine "persistierende Hyperglykämie" anhand strikter Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA1c definiert war, und dass Patienten, die diese Kriterien erfüllten, die Studie wegen unzureichender glykämischer Kontrolle beenden mussten und diese Studienabbrüche in die Gesamtzahl der Studienabbrüche eingehen. Im Unterschied hierzu war in der Studie HARMONY 3 eine hyperglykämische Notfallmedikation innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. Die im Vergleich zu der in HARMONY 3 erfolgte striktere Operationalisierung in der Studie AWARD-5 kann zu einer höheren Anzahl von Studienabbrüchen sowohl wegen unzureichender glykämischer Kontrolle als auch wegen UE/Tod führen und kann damit ggf. zu einer Überschätzung der Anzahl an Therapieabbrüchen zuungunsten von Dulaglutid zur Folge haben. *Symptomatische Hypoglykämien* Hinsichtlich der nicht schweren Hypoglykämien wurden die Ergeb-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nisse der Endpunkte zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik als auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (≤ 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen mit einem Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl vor. Eine Analyse der Hypoglykämien mit einem niedrigeren Blutzuckerschwellenwert (≤ 54 mg/dl) besitzen zwar eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz, entsprechende Ergebnisse für den Sitagliptin- und Glimepiridarm der Studie HARMONY 3 sind jedoch nicht publiziert. Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin (RR= 0,18; 95 %-KI [0,06; 0,51]; p = 0,001). Für die Studie HARMONY 3 wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte mit Ausnahme der schweren und symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker < 70 mg/dl) als niedrig eingestuft. Die Endpunkte der schweren und symptomatischen Hypoglykämien wurden aufgrund der Unsicherheiten zum Einsatz von Glimepirid in der Studie als potenziell verzerrt eingestuft. Dies ergibt sich aus dem in der Studie angewendeten Dosierungsschema von Glimepirid. Gemäß Zulassung beträgt die Anfangsdo-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		sierung von Glimepirid 1 mg. Auch eine initiale Gabe von 2 mg Glimepirid ist aus der Angabe der Fachinformation ableitbar. Eine schrittweise Erhöhung, bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid ist gemäß Fachinformation möglich. Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid pro Tag verbessern nur in Einzelfällen die Wirkung. In der vorliegenden Studie wurde eine Anfangsdosierung von 2 mg eingesetzt, bei Bedarf konnte eine maskierte Dosiserhöhung auf 4 mg Glimepirid erfolgen. Die Dosierungen 1 und 3 mg Glimepirid standen zwar nicht zur Verfügung, die Patienten hatten jedoch im Mittel einen hohen Ausgangs-HbA1c Wert von 8,1 % und Nüchtern-Blutzuckerwerte zwischen 160 - 180 mg/dl in beiden Behandlungsarmen, die eine Anfangsdosierung von 2 mg Glimepirid, auch unter Berücksichtigung des Versorgungsalltags in Deutschland, rechtfertigen. Ein Vergleich der HbA1c-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin (in der Studie AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (in der Studie HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine Reduktion des HbA1c-Wertes durch Dulaglutid (1,5 mg) bereits in den ersten 3 Monaten der Behandlung (-1,26 %), welche die maximale unter Glimepirid beobachtete Reduktion (ca. -0,82 % zu Woche 12)[4] deutlich übertrifft. Das in der Studie HARMONY 3 ein-

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

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gesetzte Glimepirid-Therapieregime führt daher wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten des Glimepiridarms der Studie HARMONY 3 im Vergleich zu den Patienten des Dulaglutidarms der Studie AWARD-5. Hieraus ergibt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ein geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin). *Schwere Hypoglykämien* In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA)[5], 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. Spezifi-

[5] 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: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		scher wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Da in den beiden relevanten Studienarmen in dem vorliegenden Auswertungszeitraum keine Ereignisse auftraten, bleibt dies ohne Konsequenzen für die Bewertung, ein größerer oder geringerer Schaden für Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist damit nicht belegt. *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* Für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* ((SOC[6]) nach MedDRA[7]) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es lässt sich daher weder ein größerer noch ein geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) ableiten.

[6] System Organ Class.
[7] Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz* und *Dyspepsie* berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit (Relatives Risiko (RR) = 3,32; 95 %-KI [1,50; 7,38]; p = 0,003), Diarrhö (RR = 3,11; 95 %-KI [1,48; 6,52]; p = 0,003) und Erbrechen (RR = 4,64; 95 %-KI [1,68; 12,85]; p = 0,003) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-5 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt[8]. Gemäß der Angaben im öffentlichen Bewertungsbericht der EMA ist studienübergreifend die Inzidenz für „Erbrechen“ nach der ersten Gabe der Studienmedikation am höchsten und erreicht nach einigen Gaben einen „Steady-State“ mit einer medianen Wahrscheinlichkeit für Erbrechen (pro Stunde) von ca. 1 % sowie einer medianen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Übelkeit pro Stunde von ca. 2 %[9]. Auch gemäß Fachinformation von Dulaglutid waren die Ereignisse

[8] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBCF_Studienbericht; Zeitpunkt 52 Wochen.
[9] EPAR Trulicity, Seiten 52 und 123, Stand September 2014.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant. In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse währen der ersten 2 – 3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab[10]. Hinsichtlich der Dauer der gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse *Übelkeit, Diarrhoe* und *Erbrechen* ist gemäß Studienbericht[11] festzustellen, dass unter einer Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit Metformin die mediane Dauer dieser unerwünschten Ereignisse zwischen 3 und 14 Tagen lag, die mittlere Dauer jedoch zwischen 13 und 104 Tagen und damit für einen Teil der Patienten die nicht schweren Nebenwirkungen *Übelkeit, Diarrhoe* und *Erbrechen* nicht nur vorübergehender Natur waren. Im Einzelnen lag die mittlere Dauer des Endpunktes Übelkeit bei 104 Tagen, bei einer medianen Dauer von 14 Tagen. Bei 25 % der Patienten mit Ereignis Übelkeit (17,4%) hielt diese zwischen ein und vier Tage, bei weiteren 25 % mehr als 67 bis hin zu 729 Tage

[10] Fachinformation Trulicity® (Stand November 2014).
[11] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBCF_Studienbericht, Zeitpunkt 24 Monate.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		an. Für den Endpunkt Erbrechen (aufgetreten bei 13,5% der Patienten) lag die mittlere Dauer bei 13 Tagen, bei einem Median von 3 Tagen. Bei 25 % der Patienten mit diesem Ereignis hielt das Erbrechen zwischen ein und zwei Tage; bei weiteren 25 % mehr als 8 bis hin zu 190 Tage an. Für den Endpunkt Diarrhoe (aufgetreten bei 16,1% der Patienten) lag die mittlere Dauer bei 64 Tagen, bei einem Median von 8 Tagen. Bei 25 % der betroffenen Patienten hielten die Durchfälle zwischen ein und drei Tage, bei weiteren 25 % mehr als 25 bis hin zu 710 Tage an. Angaben über die Dauer der gastrointestinalen Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Hinsichtlich der Interpretation der Daten zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen ist festzustellen, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbunden sind. Es ist daher fraglich, inwieweit einzelne Symptome getrennt voneinander und als eine jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können bzw. es zu einer Überschätzung des durch Dulaglutid verursachten Schadens kommt. Für die Endpunkte Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen ergibt sich in der Gesamtansicht der vorgelegten Daten ein größerer Schaden

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). *Reaktionen an der Einstichstelle* Da es sich bei Dulaglutid um einen Wirkstoff handelt, das subkutan injiziert wird, werden Reaktionen an der Injektionsstelle als weitere spezifische Nebenwirkung in die Bewertung zum Zusatznutzen eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legt zu diesem Endpunkt keine eigene Auswertung vor. Für den Endpunkt *Reaktionen an der Injektionsstelle* (SOC) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich damit kein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Glimepirid. *Pankreatitis* Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdomineller Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (Clinical Event Classification (CEC) Group) beurteilt und adjudiziert. Bei keinem Patienten in den beiden relevanten Behandlungsarmen, Dulaglutid + Metformin und Glimepirid + Metformin, trat eine durch ein unabhängiges Komitee bestätigte Pankreatitis auf. Es ergibt sich somit kein größerer oder geringerer Schaden von Dulag-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		lutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Glimepirid. Langzeitdaten für Dulaglutid zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen stehen einem Vorteil von Dulaglutid bei der Vermeidung symptomatischer, nicht schwerwiegenden Hypoglykämien (Blutzucker <70 mg/dl) Nachteile bei mehreren anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten gastrointestinalen Ereignissen, nämlich dem Auftreten von Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen, gegenüber. Diese gastrointestinalen Nebenwirkungen sind für einen relevanten Anteil der Patienten (mind. 25 % der Patienten mit Ereignis) nicht nur vorübergehender Natur, sondern treten langfristig auf. Nach Abwägung der klinischen Relevanz der Vor- und Nachteile bei den unerwünschten Effekten ist ein Zusatznutzen für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Glimepirid nicht belegt.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Fazit: Für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt, ist auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Glimepirid auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV nicht belegt.
S. 73, 6. und 7. Abschnitt	<u>Anmerkung:</u> Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ wird vom IQWiG als hoch eingeschätzt mit der Konsequenz, dass die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf einen Anhaltspunkt herabgestuft wird. Der Argumentation, dass dies erfolge, weil hauptsächlich nicht schwerwiegende Ereignisse erfasst wurden, kann allerdings nicht gefolgt werden. Erstens ist der Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ bereits der Kategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Zweitens ist nicht nachvollziehbar, wie die Bewertung des Schweregrades der Ereignisse mit der internen Validität auf Endpunktebene im Zusammenhang stehen soll. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	Die Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin führt im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin zu einem statistisch signifikant größeren Anteil von Patienten mit Abbruch wegen UE für den Zeitraum bis Woche 52 (31 (10,5 %) vs. 9 (3 %); RR = 3,46; 95 %-KI [1,67; 7,13]; p < 0,001). Unter dem Endpunkt Abbruch wegen UE wurden auch Hypoglykämien erfasst, das Ergebnis bleibt jedoch auch nach Abzug der Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant. Übelkeit und Dyspepsie aus der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* waren die häufigsten Abbruchgründe aufgrund von UE im Dulaglutidarm (jeweils 8 und 3 Patienten) bei einer Gesamtrate von 31 Patienten (10,5 %). Im Kontrollarm waren weder Übelkeit noch Dyspepsie ursächlich für einen Therapieabbruch. Es ergibt sich insgesamt ein größerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßi-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wir bitten, die Begründung für die Herabstufung der Ergebnissicherheit des Endpunktes „Abbruch wegen unerwünschter Ereignissen“ zu überprüfen.	gen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) für den Endpunkt Abbruch wegen UE. Auf Ebene der Endpunkte führt die mangelnde Verblindung der Prüfintervention vs. der aktiven Vergleichssubstanz bei subjektiv berichteten Endpunkten zu einem als hoch eingestuftes Verzerrungspotenzial. Entsprechend wurde für folgende Endpunkte das Verzerrungspotenzial abweichend von der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers als hoch eingeschätzt: EQ-5D-VAS, Abbruch wegen UE, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker ≤ 70 mg/dl), Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Pankreatitis, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (auf Basis der SOC-Gesamtrate), Dyspepsie und Reaktionen an der Injektionsstelle.

Literaturverzeichnis:

[1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 4.2. https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

[2] Mills EJ, Ghement I, O'Regan C, Thorlund K (2011) Estimating the Power of Indirect Comparisons: A Simulation Study. PLoS ONE 6(1): e16237.

5.3 Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V.

Datum	19.05.2015
Stellungnahme zu	Dulaglutid / Trulicity®
Stellungnahme von	Prof. Dr. Oliver Schnell Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg oliver.schnell@lrz.uni-muenchen.de Prof. Dr. Hellmut Mehnert Ehrenvorsitzender Dachverband Endokrinologie/Diabetologie und Ehrenvorsitzender Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg Prof. Dr. Rüdiger Landgraf Deutsche Diabetes-Stiftung Staffelseestr. 6 81477 München Priv.-Doz. Dr. Martin Füchtenbusch Internist – Endokrinologie und Diabetologie Diabeteszentrum am Marienplatz, München und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Priv.-Doz. Dr. Michael Hummel Diabetologische Schwerpunktpraxis Rosenheim und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kommt in seiner Nutzenbewertung A15-07 vom 29.04.2015 zu dem Schluss, dass für die Kombination des GLP-1-Agonisten Dulaglutid mit kurzwirksamem Insulin mit/ohne Metformin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichsmedikation (Metformin plus Humaninsulin) gegeben ist. Hinsichtlich weiterer Formen der Therapie mit Dulaglutid ist ein Zusatznutzen nach Darstellung des IQWiG nicht belegt. Die Unterzeichner der vorliegenden Stellungnahme kommen zu einer abweichenden Einschätzung.	
Fragestellung A: Dulaglutid-Monotherapie In der AWARD-3 Studie zeigt Dulaglutid (0,75 mg und 1,5 mg) eine stärkere Blutglukose-senkende Wirkung als Metformin, und dies ohne Gewichtszunahme und ohne erhöhtes Hypoglykämie-Risiko [1]. Das IQWiG vertritt den Standpunkt, hieraus ließen sich keine Schlüsse für den Vergleich von Dulaglutid und den als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Sulfonylharnstoffen ableiten. Interessanterweise kommt ein aktueller systematischer Cochrane-Review zu dem Ergebnis, dass Sulfonylharnstoffe in einer Monotherapie im Vergleich mit Metformin keine Vorteile bezüglich der glykämischen Kontrolle aufweisen. Das Risiko für milde Hypoglykämien hingegen war unter Sulfonylharnstoffen um den Faktor 2,95 höher als unter Metformin, dasjenige für schwere Hypoglykämien sogar um den Faktor 5,64 [2]. Ferner war die Sulfonylharnstoff-Therapie mit einer um 3,77 kg größeren Gewichtszunahme assoziiert [2]. Stellt man diese Aussagen	Für die Monotherapie mit Dulaglutid, wenn Diät und Bewegung alleine zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten als ungeeignet angesehen wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Dulaglutid-Monotherapie, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet gewesen wäre.

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den Ergebnissen der AWARD-3-Studie gegenüber, so ist durchaus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen zu erkennen.	
Fragestellung B: Kombinationstherapie Dulaglutid/Metformin Der vom IQWiG akzeptierte indirekte Vergleich von Dulaglutid versus Glimepirid anhand der Studien AWARD-5 und HARMONY 3 ergibt für Dulaglutid einen signifikanten Vorteil bezüglich der glykämischen Kontrolle: Unter beiden getesteten Dosierungen (0,75 und 1,5 mg) war nach 104 Wochen der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7,0 % und ≤ 6,5 % höher als unter der Vergleichsmedikation. Ein weiterer – auch vom IQWiG anerkannter – Vorteil zugunsten der Kombination Dulaglutid/Metformin ergibt sich in der Endpunktkategorie „symptomatische Hypoglykämien“. Das Hypoglykämie-Risiko spielt eine zentrale Rolle für die Therapiesicherheit und Therapieadhärenz. Zahlreiche Publikationen bescheinigen den Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko – darunter ein systematischer Review über 216 Studien [3-6]. Die Therapie mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen zählt zu den drei führenden Ursachen für Notfall-Einweisungen [7]. Schwere Hypoglykämien sind mit einem deutlichen Anstieg des Risikos für makrovaskuläre und mikrovaskuläre Komplikationen, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache sowie Demenz assoziiert [8-10]. Insofern ist diesem Endpunkt große Bedeutung beizumessen Ferner – vom IQWiG leider nicht zur Bewertung herangezogen – zeigten sich beide Dulaglutid-Dosierungen im Effekt auf das Körpergewicht signifikant überlegen. Doch das Institut stuft Gewichtsveränderungen unter Blutzucker-senkenden Therapien nicht als patientenrelevanten Endpunkt ein und verweist auf die Nutzenbewertung A12-16 [14]. Dort argumentieren die IQWiG-Autoren, Blutzucker-senkende Therapien könnten das Gewicht per se und unabhängig von sonstigen substanz-	Für die Zweifachkombination von Dulaglutid mit Metformin, wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, liegt kein Zusatznutzen vor. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer vier indirekte Vergleiche vorgelegt. - Indirekter Vergleich I (Studien H9X-MC-GBCF (AWARD-5, im Folgenden AWARD-5 genannt, Dulaglutid + Metformin) und Arechavaleta 2011 (Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin) - Indirekter Vergleich II (Studien H9X-MC-GBDE (AWARD-6, im Folgenden AWARD-6 genannt, Dulaglutid + Metformin) und LEAD-2 (Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Liraglutid + Metformin) - Indirekter Vergleich III (Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und Nauck 2007/Seck 2010 (Glipizid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin) - Indirekter Vergleich IV (Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und GLP 112753 (HARMONY 3, im Folgenden HARMONY 3 genannt, Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Si-

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
spezifischen Effekten beeinflussen, da sinkende Blutglukose-Konzentrationen mit einer Reduktion des Energieverlusts durch Glukosurie verbunden seien. Ebenso 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. Dem 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 [15, 16]. Insofern ist auch die unter Dulaglutid beobachtete Gewichtsreduktion als Zusatznutzen zu werten. Das IQWiG erkennt dennoch keinen Zusatznutzen an und begründet dies damit, dass der Vorteil beim Endpunkt „Hypoglykämien“ durch Nachteile bei den Endpunkten „Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen“ aufgehoben werde. Bei diesen Nebenwirkungen handelt es sich im Allgemeinen um leichte bis mäßige Effekte vorübergehender Natur [11]. Aus unserer Sicht ist schon diese Saldierung der Nebenwirkungen nicht nachvollziehbar. Darüber hinaus ist zu kritisieren, dass das IQWiG die Vorteile bei der glykämischen Kontrolle und beim Körpergewicht unberücksichtigt lässt. Nach der Betrachtung dieser Aspekte gibt es deutliche Hinweise auf einen Zusatznutzen der Kombination Dulaglutid/Metformin. Beträchtliche Vorteile (bessere glykämische Kontrolle + weniger Hypoglykämien	tagliptin + Metformin) **Indirekte Vergleiche I, II und III** Der indirekte Vergleich zwischen der Studien AWARD-5 und Arechavaleta 2011 (30 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da zum einen die Daten zu den Nebenwirkungen unvollständig waren und damit keine sachgerechte Gesamtaussage zum Zusatznutzen möglich ist. Zum anderen waren die Studienpopulationen der beiden Studien nicht hinreichend ähnlich. Gemäß der Einschlusskriterien in der Studie AWARD-5 sollte der HbA1c-Ausgangswert zwischen 7 und 9,5 % und in der Studie Arechavaleta 2011 zwischen 6,5 und 9,0 % liegen. Auch nach einer vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Sensitivitätsanalyse für die Studie AWARD-5 mit dem Ziel die Patientenpopulation hinsichtlich des HbA1c-Wertes an die Population der Studie Arechavaleta 2011 anzugleichen, bleiben relevante Unterschiede im mittleren HbA1c-Ausgangswert zwischen den Patientenpopulationen der betreffenden Behandlungsarme bestehen. Entsprechend lag der mittlere HbA1c-Ausgangswert in der Studie AWARD-5 mit 7,8 % oberhalb des Wertes in der Studie Arechavaleta 2011 (7,5 %). Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-6 und LEAD-2 (26 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da einerseits die Populationen der jeweiligen Studien in Bezug auf den Ausgangs-HbA1c-Wert nicht hinreichend ähnlich (Abweichung von 0,3 % zwischen den betreffenden Studienarmen) waren und andererseits auch die Senkung der HbA1c-Werte in den jeweiligen Liraglutidarmen der beiden Studien nicht vergleichbar war (Unterschied von 0,44 %). Weiterhin war in der Studie LEAD-2 nicht sichergestellt, dass die Patienten die für sie maximal tolerierbare Metformindosis erhalten hatten, da die tägliche Metformindosis nur bis maximal 2000 mg auftitriert werden konnte, so

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
+ günstige Effekte auf das Körpergewicht) kann man nicht gegen leichte bis mäßige Nebenwirkungen vorübergehender Natur aufrechnen, auch wenn Letztere für den Patienten im Einzelfall durchaus belastend sein mögen.	dass nicht für alle Patienten davon ausgegangen werden kann, dass diese tatsächlich das Einschlusskriterium „wenn Metformin alleine den Blutzucker nicht ausreichend senkt“ erfüllen. Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 (104 Wochen) wurde zunächst als ungeeignet für die Nutzenbewertung eingestuft, da aufgrund einer bestehenden Unvollständigkeit der Daten zu den Nebenwirkungen keine sachgerechte Gesamtaussage zum Zusatznutzen möglich ist. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten für den indirekten Vergleich III eingereicht. Auch nach Betrachtung der Gesamtheit der vorliegenden Daten ist der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 für die Ableitung des Zusatznutzens von Dulaglutid nicht geeignet, da die Studienpopulationen der beiden Studien nicht hinreichend ähnlich sind. Die Studie AWARD-5 schließt Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 7,0 % und 9,5 % ein, die Studie Nauck 2007/Seck 2010 Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 6,5 % und 10 % ein. Es bestehen zudem relevante Unterschiede im mittleren HbA1c-Ausgangswert: Bei Patienten der AWARD-5 Studie liegen die HbA1c-Ausgangswerte im Mittel bei 8,15 %, bei Patienten der Nauck 2007/Seck 2010-Studie bei 7,65 %. Die eingeschlossenen Patientenpopulationen sind daher insgesamt nicht ausreichend ähnlich. Die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Sensitivitätsanalyse auf Basis einer Anpassung der Einschlusskriterien der AWARD-5-Studie an die der Studie Nauck 2007/Seck 2010 kann keine ausreichende Ähnlichkeit der Populationen herstellen. **Indirekter Vergleich IV**

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	AWARD-5 (Dulaglutid-Studie) Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie (Phase II/III) zum Vergleich von Dulaglutid und Sitagliptin jeweils in der Kombination mit Metformin, die in zwei Stadien unterteilt war. Stadium I diente der Dosisfindung, im Stadium II wurden zwei Behandlungsarme ausgewählt und fortgeführt. Dies waren die Dosierungen 0,75 mg 1 x wöchentlich bzw. 1,5 mg Dulaglutid 1 x wöchentlich. Die Auswahl erfolgte anhand eines prädefinierten Clinical utility index (CUI), in den die Veränderungen vom HbA1c-Ausgangswert, des Gewichts, des Pulses und des diastolischen Blutdrucks eingingen. In Stadium II der Studie wurden 972 Patienten im Verhältnis 2:2:2:1 in die ausgewählten Behandlungsarme Dulaglutid (0,75 mg/Woche), Dulaglutid (1,5 mg/Woche), Sitagliptin und Placebo (nach 26 Wochen[1] gefolgt von Sitagliptin) (jeweils in Kombination mit Metformin) randomisiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind 2 der 4 Behandlungsarme relevant (1,5 mg/Woche Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Sitagliptin in Kombination mit Metformin). In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die Metformin oder ein anderes orales Antidiabetikum in der Monotherapie oder eine Kombinationstherapie von Metformin mit einem anderen oralen Antidiabetika erhalten hatten und unter dieser Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten (HbA1c-Wert ≥ 7 % und ≤ 9,5 % zu Beginn der Run-in-Phase). 88,2 % bzw. 86,3 % (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) der Patienten in dieser Studie bekamen bei Studieneinschluss Metformin (als Mono- oder Zweifachkombination). Zudem waren auch Patien-

[1] Ausgehend vom Beginn der Studie mit Stadium I.

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten ohne Vorbehandlung mit unzureichender Blutzuckerkontrolle, definiert als HbA1c-Wert ≥ 8 % und ≤ 9,5 % zu Beginn der Run-in-Phase eingeschlossen (Anteil unter 10 %). Die Studie umfasste nach dem Screening eine Lead-in-Phase mit einer Dauer von bis zu 11 Wochen, eine 104-wöchige Behandlungsphase (Stadium I und II) und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase. Die Patienten mussten vor Randomisierung mindestens 6 Wochen eine stabile Metformin-Dosis von ≥ 1500 mg/Tag erhalten haben, ggf. zusätzliche orale Antidiabetika wurden in der Lead-in-Phase abgesetzt. Die Studie AWARD-5 war darauf ausgelegt, eine Patientenpopulation einzuschließen, die trotz Monotherapie mit Metformin mit einer Dosis ≥ 1500 mg täglich eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweist. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Patienten weitgehend der Zielpopulation des oben genannten Anwendungsgebietes von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin entsprechen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 Behandlungswochen. Die Patienten erhielten je nach Behandlungsarm 1,5 mg/Woche Dulaglutid oder 100 mg/Tag Sitagliptin (sowie zusätzlich jeweils ≥ 1500 mg/Tag Metformin). Eine bedarfsabhängige Eskalation der Studienmedikation war nicht vorgesehen. Eine Notfallmedikation war in dieser Studie nicht erlaubt. Bei persistierenden Hypergly-kämien mit Blutglukosewerten über prädefinierten Grenzwerten mussten die Patienten die Studie abbrechen. HARMONY 3 (Glimepirid-Studie) Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	doppelblinde vierarmige Zulassungsstudie (Phase III) von Albiglutid mit einer Behandlungsphase von insgesamt 156 Wochen. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag über mindestens 8 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Wert ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine 2-wöchige Screeningphase, eine 4-wöchige Run-in-/Stabilisierungsphase, eine doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase von 156 Wochen sowie eine Nachbeobachtung von 8 Wochen. Eine Interimsanalyse war gemäß Protokoll geplant, nachdem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten. Es wurden insgesamt 1049 Patienten im Verhältnis 3:3:3:1 in die 4 Behandlungsarme Albiglutid + Metformin, Glimepirid + Metformin, Sitagliptin + Metformin und Placebo + Metformin randomisiert. In den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarmen wurden 317 Patienten mit Glimepirid in Kombination mit Metformin sowie 313 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 104 Wochen. Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit einer fixen Dosis von 100 mg/Tag Sitagliptin oder eine Dosis von 2 mg/Tag Glimepirid behandelt, die ab Woche 4 maskiert auf 4 mg/Tag erhöht werden konnte. Insgesamt haben 57 % der Patienten im Glimepiridarm im Verlauf der Studie

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine Dosiserhöhung erhalten. Diese Dosiserhöhung erfolgte im Mittel nach 41,6 Wochen[2]. In den beiden Behandlungsarmen Sitagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin zeigt sich insgesamt ein weitgehend einheitliches Bild der HbA1c-Verläufe. Die maximale Differenz im HbA1c-Wert zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt bei ca. 0,2 Prozentpunkten. Eine hyperglykämische Notfallmedikation war nach Wahl des Prüfarztes zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. Patienten, die eine Dosiserhöhung der Studienmedikation erhalten hatten, mussten diese höhere Dosis für mindestens 4 Wochen erhalten haben, bevor eine hyperglykämische Notfallmedikation eingesetzt werden konnte. *Ähnlichkeit der Studien* In beiden Studien (AWARD-5 (Dulaglutid-Studie) und HARMONY 3 (Glimepirid-Studie)) entsprechen die Patienten weitgehend der Zielpopulation (unzureichende Blutzuckereinstellung trotz einer Monotherapie mit Metformin (≥ 1500 mg/Tag)). Hinsichtlich der Charakteristika Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, HbA1c-Wert zu Studienbeginn (~8,1 % in allen Behandlungsarmen) und BMI besteht weder zwischen den Studien noch zwischen den einzelnen Armen der jeweiligen Studien ein relevanter Unterschied. Das mittlere Gewicht der Patienten in der Studie AWARD-5 war mit 86,7 bzw. 86,0 kg (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) etwas niedriger als in der Studie HARMONY 3 (90,3 bzw. 91,8 kg im Sitagliptin- bzw. Glimepiridarm).

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

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Da keine maßgeblichen Unterschiede hinsichtlich der Studienpopulation zwischen den Studienpopulation aus den vorliegenden Daten hervorgehen, kann von einer hinreichenden Ähnlichkeit für einen adjustierten indirekten Vergleich ausgegangen werden. Ein Vergleich der HbA1c-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin (AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine stärke Reduktion des HbA1c-Wertes in den ersten drei Monaten der Behandlung mit Dulaglutid als unter einer Behandlung mit Glimepirid. Somit führt das eingesetzte Glimepirid-Regime wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten unter Glimepirid. Die Vergleichbarkeit des Brückenkomparators (Sitagliptin + Metformin) wird für die vorliegenden Studien als ausreichend angesehen, da zum einen die Dosierung identisch war (100 mg/Tag Sitagliptin in Kombination mit ≥ 1500 mg/Tag Metformin.) und zum anderen eine vergleichbaren Senkung des HbA1c-Wertes in den Sitagliptinarmen beider Studien beobachtet wurde. Insgesamt werden die beiden Studien AWARD-5 und HARMONY 3 als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen.

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Zu den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher[3] <u>Mortalität und Morbidität</u> *Mortalität* Die Gesamtmortalität wurde in den Studien nicht als eigener Endpunkt erhoben, aber im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee. In der Studie AWARD-5 traten insgesamt ein Todesfall unter Dulaglutid + Metformin auf. In der HARMONY 3 Studien traten insgesamt drei Todesfälle unter Glimepirid + Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt. *Morbidität* Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität lagen keine für einen direkten oder indirekten Vergleich verwertbaren Daten für Dulaglutid (in Kombination mit Metformin) vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkran-

[3] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. *Ergänzende Endpunkte* Der in beiden Studien gewählte primäre Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 - 12 Wochen. Er wurde sowohl für die Studie AWARD-5 als auch für die Studie HARMONY 3 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Ein Vergleich der HbA1c-Werte unter Dulaglutid + Metformin (AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine stärkere Reduktion des HbA1c-Wertes bei einer Behandlung mit Dulaglutid als unter einer Behandlung mit Glimepirid. Die Veränderung zum Zeitpunkt Woche 104 ist statistisch signifikant (Mittelwertdifferenz = -0,59 [-0,84; -0,34]; p = <0,001). Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -3,17, 95 %-KI [-4,09; -2,25], p <0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. <u>Lebensqualität</u>

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich. <u>Nebenwirkungen</u> *Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)* Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt "Studienabbrüche wegen UE" ist zu berücksichtigen, dass in der Studie AWARD-5 eine "persistierende Hyperglykämie" anhand strikter Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA1c definiert war, und dass Patienten, die diese Kriterien erfüllten, die Studie wegen unzureichender glykämischer Kontrolle beenden mussten und diese Studienabbrüche in die Gesamtzahl der Studienabbrüche eingehen. Im Unterschied hierzu war in der Studie HARMONY 3 eine hyperglykämische Notfallmedikation innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. Die im Vergleich zu der in HARMONY 3 erfolgte striktere Operationalisierung in der Studie AWARD-5 kann zu einer höheren Anzahl von Studienabbrüchen sowohl wegen unzureichender glykämischer Kontrolle als auch wegen UE/Tod führen und kann damit ggf. zu einer Überschätzung der Anzahl an Therapieabbrüchen zuungunsten von Dulaglutid zur Folge haben. *Symptomatische Hypoglykämien* Hinsichtlich der nicht schweren Hypoglykämien wurden die Ergebnisse der Endpunkte zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik als

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (≤ 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen mit einem Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl vor. Eine Analyse der Hypoglykämien mit einem niedrigeren Blutzuckerschwellenwert (≤ 54 mg/dl) besitzen zwar eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz, entsprechende Ergebnisse für den Sitagliptin- und Glimepiridarm der Studie HARMONY 3 sind jedoch nicht publiziert. Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin (RR= 0,18; 95 %-KI [0,06; 0,51]; p = 0,001). Für die Studie HARMONY 3 wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte mit Ausnahme der schweren und symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker < 70 mg/dl) als niedrig eingestuft. Die Endpunkte der schweren und symptomatischen Hypoglykämien wurden aufgrund der Unsicherheiten zum Einsatz von Glimepirid in der Studie als potenziell verzerrt eingestuft. Dies ergibt sich aus dem in der Studie angewendeten Dosierungsschema von Glimepirid. Gemäß Zulassung beträgt die Anfangsdosierung von Glimepirid 1 mg. Auch eine initiale Gabe von 2 mg Glimepirid ist aus der Angabe der Fachinformation ableitbar. Eine schrittweise Erhöhung, bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid ist gemäß Fachinformation möglich. Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid pro Tag verbessern nur in Einzelfällen die Wirkung. In der vorliegenden Studie wurde eine Anfangsdosierung von 2 mg eingesetzt, bei Bedarf konnte eine maskierte Dosiserhöhung auf 4 mg Glimepirid erfolgen. Die Dosierungen 1 und 3 mg Glimepirid stan-

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den zwar nicht zur Verfügung, die Patienten hatten jedoch im Mittel einen hohen Ausgangs-HbA1c Wert von 8,1 % und Nüchtern-Blutzuckerwerte zwischen 160 - 180 mg/dl in beiden Behandlungsarmen, die eine Anfangsdosierung von 2 mg Glimepirid, auch unter Berücksichtigung des Versorgungsalltags in Deutschland, rechtfertigen. Ein Vergleich der HbA1c-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin (in der Studie AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (in der Studie HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine Reduktion des HbA1c-Wertes durch Dulaglutid (1,5 mg) bereits in den ersten 3 Monaten der Behandlung (-1,26 %), welche die maximale unter Glimepirid beobachtete Reduktion (ca. -0,82 % zu Woche 12)[4] deutlich übertrifft. Das in der Studie HARMONY 3 eingesetzte Glimepirid-Therapieregime führt daher wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten des Glimepiridarms der Studie HARMONY 3 im Vergleich zu den Patienten des Dulaglutidarms der Studie AWARD-5. Hieraus ergibt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ein geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin). *Schwere Hypoglykämien* In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im

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

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA)[5], das Kriterium der Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Da in den beiden relevanten Studienarmen in dem vorliegenden Auswertungszeitraum keine Ereignisse auftraten, bleibt dies ohne Konsequenzen für die Bewertung, ein größerer oder geringerer Schaden für Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist damit nicht belegt. *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* Für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* ((SOC[6]) nach MedDRA[7]) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es lässt sich daher weder ein größerer noch ein geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Met-

[5] 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.
[6] System Organ Class.
[7] Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	formin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) ableiten. *Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen* Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz* und *Dyspepsie* berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit (Relatives Risiko (RR) = 3,32; 95 %-KI [1,50; 7,38]; p = 0,003), Diarrhö (RR = 3,11; 95 %-KI [1,48; 6,52]; p = 0,003) und Erbrechen (RR = 4,64; 95 %-KI [1,68; 12,85]; p = 0,003) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-5 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt[8]. Gemäß der Angaben im öffentlichen Bewertungsbericht der EMA ist studienübergreifend die Inzidenz für „Erbrechen“ nach der ersten Gabe der Studienmedikation am höchsten und erreicht nach einigen Gaben einen „Steady-State“ mit einer medianen Wahrscheinlichkeit für Erbrechen (pro Stunde) von ca. 1 % sowie einer medianen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Übelkeit pro Stunde von ca. 2 %[9]. Auch gemäß Fachinformation von Dulaglutid waren die Ereignisse typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant. In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde

[8] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBCF_Studienbericht; Zeitpunkt 52 Wochen.
[9] EPAR Trulicity, Seiten 52 und 123, Stand September 2014.

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse währen der ersten 2 – 3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab[10]. Hinsichtlich der Dauer der gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse *Übelkeit, Diarrhoe* und *Erbrechen* ist gemäß Studienbericht[11] festzustellen, dass unter einer Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit Metformin die mediane Dauer dieser unerwünschten Ereignisse zwischen 3 und 14 Tagen lag, die mittlere Dauer jedoch zwischen 13 und 104 Tagen und damit für einen Teil der Patienten die nicht schweren Nebenwirkungen *Übelkeit, Diarrhoe* und *Erbrechen* nicht nur vorübergehender Natur waren. Im Einzelnen lag die mittlere Dauer des Endpunktes Übelkeit bei 104 Tagen, bei einer medianen Dauer von 14 Tagen. Bei 25 % der Patienten mit Ereignis Übelkeit (17,4%) hielt diese zwischen ein und vier Tage, bei weiteren 25 % mehr als 67 bis hin zu 729 Tage an. Für den Endpunkt Erbrechen (aufgetreten bei 13,5% der Patienten) lag die mittlere Dauer bei 13 Tagen, bei einem Median von 3 Tagen. Bei 25 % der Patienten mit diesem Ereignis hielt das Erbrechen zwischen ein und zwei Tage; bei weiteren 25 % mehr als 8 bis hin zu 190 Tage an. Für den Endpunkt Diarrhoe (aufgetreten bei 16,1% der Patienten) lag die mittlere Dauer bei 64 Tagen, bei einem Median von 8 Tagen. Bei 25 % der betroffenen Patienten hielten die Durchfälle zwischen ein und drei Tage, bei weiteren 25 % mehr als 25 bis hin zu 710 Tage an. Angaben über die Dauer der gastrointestinalen Nebenwirkungen unter

[10] Fachinformation Trulicity® (Stand November 2014).
[11] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBCF_Studienbericht, Zeitpunkt 24 Monate.

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Hinsichtlich der Interpretation der Daten zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen ist festzustellen, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbunden sind. Es ist daher fraglich, inwieweit einzelne Symptome getrennt voneinander und als eine jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können bzw. es zu einer Überschätzung des durch Dulaglutid verursachten Schadens kommt. Für die Endpunkte Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen ergibt sich in der Gesamtansicht der vorgelegten Daten ein größerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). *Reaktionen an der Einstichstelle* Da es sich bei Dulaglutid um einen Wirkstoff handelt, das subkutan injiziert wird, werden Reaktionen an der Injektionsstelle als weitere spezifische Nebenwirkung in die Bewertung zum Zusatznutzen eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legt zu diesem Endpunkt keine eigene Auswertung vor. Für den Endpunkt *Reaktionen an der Injektionsstelle* (SOC) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich damit kein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Glimepirid. *Pankreatitis*

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdominaler Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (Clinical Event Classification (CEC) Group) beurteilt und adjudiziert. Bei keinem Patienten in den beiden relevanten Behandlungsarmen, Dulaglutid + Metformin und Glimepirid + Metformin, trat eine durch ein unabhängiges Komitee bestätigte Pankreatitis auf. Es ergibt sich somit kein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Glimepirid. Langzeitdaten für Dulaglutid zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen stehen einem Vorteil von Dulaglutid bei der Vermeidung symptomatischer, nicht schwerwiegenden Hypoglykämien (Blutzucker <70 mg/dl) Nachteile bei mehreren anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten gastrointestinalen Ereignissen, nämlich dem Auftreten von Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen, gegenüber. Diese gastrointestinalen Nebenwirkungen sind für einen relevanten Anteil der Patienten (mind. 25 % der Patienten mit Ereignis) nicht nur vorübergehender Natur, sondern treten langfristig auf. Nach Abwägung der klinischen Relevanz der Vor- und Nachteile bei den unerwünschten Effekten ist ein Zusatznutzen für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Glimepirid nicht belegt. Fazit: Für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Metformin zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt, ist auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Glimepirid auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV nicht belegt.
Fragestellung C: Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD Die Feststellung des IQWIG, es gebe keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in der Dreifachkombination mit zwei oralen Diabetes-Medikamenten, stützt das Institut auf das formale Argument, dass für diese Fragestellung keine relevanten Studien vorgelegen hätten. Die durchaus vorhandenen Hinweise auf einen Zusatznutzen werden nicht diskutiert. In der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ 2 Diabetes“ finden sich wiederholt Hinweise darauf, dass sich Insulin-basierte Kombinationstherapien durch ein deutlich erhöhtes Risiko für Gewichtszunahme und Hypoglykämien auszeichnen [12]. Demgegenüber führt die Kombination von Dulaglutid mit Metformin und Sulfonylharnstoff zu einer signifikanten Verbesserung des HbA1c, ist nicht mit einem erhöhten Hypoglykämie-Risiko verknüpft und zeigt zudem günstige Effekte auf das Körpergewicht [13].	Für die Kombination von Dulaglutid mit zwei oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer legt einen adjustierten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Glimepirid vs. Metformin + Humaninsulin zwischen den Studien AWARD-2 und LAPTOP vor. Bei der Studie AWARD-2 handelt es sich um eine 1:1:1 randomisierte, offene Studie mit einer 52-wöchigen Behandlungsdauer, in die 810 Patienten eingeschlossen waren (535 Patienten in die für die Nutzenbewertung relevanten Arme). In der Studie wurde Dulaglutid + Metformin + Glimepirid im Vergleich zu Insulin glargin + Metformin + Glimepirid untersucht. Bei der LAPTOP-Studie handelt es sich um eine 1:1 randomisierte, offene Studie mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer, in die 371 Patienten eingeschlossen waren. In der Studie wurde die Gabe von Premixed-Insulin (30 % Normalinsulin / 70 % NPH-Insulin) mit Insulin glargin + Metformin + Glimepirid verglichen. Die beiden Studien sind sowohl hinsichtlich des Brückenkomparators als auch hinsichtlich der Studienpopulation nicht ausreichend vergleich-

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bar. Zum einem sind die eingesetzten Insulintitrationsschemata in den Brückenkomparator-Armen unterschiedlich. Dies spiegelt sich in unterschiedlichen Verläufen der HbA1c-Werte im Verlauf der Studie wider. Zum anderen lagen den Studien unterschiedliche Einschlusskriterien (z. B. Alter (≥ 18 Jahre vs. 35 bis 75 Jahre), BMI (≥ 23 und ≤ 45 kg/m^2 vs. ≤ 35 kg/m^2), HbA1c-Wert (≥ 7,0% und ≤ 11% vs. ≥ 7,5 % und ≤ 10,5 %), Glimepiriddosis (≥ 4 mg/Tag vs. 3 oder 4 mg/Tag und Metformindosis (≥ 1,500 mg/Tag vs. ≥ 850 mg/Tag)) zugrunde, was zu nicht vergleichbaren Studienpopulationen führt. So betrug u. a. die Differenz der HbA1c-Ausgangswerte 0,75 %. Die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Sensitivitätsanalyse stellt die Vergleichbarkeit der beiden Studien nicht ausreichend her. Zudem ist die Eignung der LAPTOP-Studie für den indirekten Vergleich fraglich, da nicht sichergestellt ist, dass die in die LAPTOP-Studie eingeschlossenen Patienten mehrheitlich der Zielpopulation (unzureichende Blutzuckereinstellung unter maximal tolerierbarer Metformindosis) entsprechen, da gemäß Einschlusskriterien Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (≥ 1 Jahr) eingeschlossen wurden, die trotz einer stabilen Dosierung von Sulfonylharnstoff und Metformin (mindestens 850 mg/Tag) eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen. Somit wurden Patienten ab einer minimalen täglichen Dosis von 850 mg Metformin (bei einer mittleren täglichen Meformin-Dosis von 1894,5 ± 475,1) eingeschlossen. Für die Dreifachkombinationstherapie von Dulaglutid mit 2 oralen Antidiabetika liegen somit keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) vor, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.
Fragestellung D: Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dulaglutid in der Kombination mit kurzwirksamen Insulin wie folgt bewertet:

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für die Kombinationstherapie von Dulaglutid und prandialem Insulin (mit oder ohne Metformin) sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Diese Einschätzung stützt sich auf einen Hinweis (Ausmaß: beträchtlich) auf einen geringeren Schaden unter Dulaglutid + einem kurzwirksamen Insulin mit/ohne Metformin in der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen (SAE). Dieser Vorteil, so das IQWiG, werde abgeschwächt durch Hinweise auf einen größeren Schaden für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie und Appetitlosigkeit. Wie bereits bei der Fragestellung B wäre auch hier eine weniger starke Gewichtung von überwiegend leichten bis mäßigen Nebeneffekten vorübergehender Natur wünschenswert.	Für die Kombination von Dulaglutid mit kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Humaninsulin wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie H9X-MC-GBDD (AWARD-4, im Folgenden AWARD-4 genannt) vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer definiert abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, kann die Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Bei der Studie AWARD-4 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie (Phase III) mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen. Die Studie war doppelblind für die unterschiedlichen Dosierungen der Prüfintervention und offen für die Vergleichsintervention. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer optimierten und stabilen Insulindosierung bei einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit einer oralen antidiabetischen Therapie zusammen mit Diät und Bewegung eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen. Gemäß den Einschlusskriterien wurden in die Studie AWARD-4 Patienten mit einem

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % eingeschlossen. Der mittlere HbA1c-Ausgangswert lag zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen bei 8,5 % und bei etwa 55 % der Patienten unter 8,5 %. Es wurden 884 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert 3 Behandlungsarmen zugeteilt: Die Patienten erhielten entweder Dulaglutid 0,75 mg wöchentlich (293 Patienten), Dulaglutid 1,5 mg wöchentlich (295 Patienten) oder das langwirksame Insulin-Analogon Insulin glargin (296 Patienten), jeweils in Kombination mit dem kurzwirksamen Insulin lispro (Bolusinsulin) mit oder ohne Metformin (≥ 1500 mg/Tag). Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin wurden die Ergebnisse des Dulaglutidarms mit der Dosierung von 1,5 mg/Woche herangezogen, da es sich gemäß Fachinformation um die empfohlene Wochendosis handelt. Die Studie umfasste nach der Screeningphase eine 9-wöchige Einleitungsphase, eine 52-wöchige Behandlungsphase und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 26 Wochen. Im Studienverlauf wurde die Insulintherapie mit Insulin glargin und Insulin lispro nach definierten Algorithmen optimiert. Die Anpassung der Insulin glargin-Dosis erfolgte basierend auf den 3 vorangegangenen Nüchternplasmaglukosewerten, wobei ein Zielwert zwischen 71 und 99 mg/dl angestrebt wurde. Die Anpassungen der Insulin lispro-Dosis für die Gabe vor dem Frühstück, dem Mittagessen und dem Abendessen erfolgte (für alle Behandlungsgruppen gleich) ebenfalls nach einem präspezifizierten Algorithmus, auf Basis der 3 letzten Nüchternplasmaglukosewerte vor dem Mittagessen, dem Abendessen und vor dem Zubettgehen. Die Zielwerte lagen hierbei zwischen 71 und 100 mg/dl (vor

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dem Mittagessen, dem Abendessen) bzw. zwischen 71 und 130 mg/dl (vor dem Zubettgehen). Somit wurde in beiden Behandlungsarmen eine zielwertgerichtete Insulintherapie mit dem Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung durchgeführt. **<u>Ausmaß des Zusatznutzens</u>** Zu den Ergebnissen der Studie AWARD-4: Für die in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte lagen teilweise Auswertungen zu mehreren Zeiträumen vor. Für die vorliegende Bewertung wurde für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum (auch nach Gabe der Notfallmedikation) herangezogen, sodass für die meisten Endpunkte Auswertungen zum Zeitpunkt 52 Wochen in die Bewertung eingehen. <u>Mortalität und Morbidität</u> *Mortalität* Die Studie AWARD-4 war nicht prospektiv darauf ausgelegt, Unterschiede der Mortalität zu erfassen. Dies zeigt sich an der Fallzahlplanung, der kurzen Studiendauer, der kurzen Nachbeobachtungszeit von 4 Wochen und der geringen Ereignisrate. Todesfälle wurden nur als Sicherheitsendpunkte erfasst. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee. In der Studie AWARD-4 traten insgesamt ein Todesfall unter Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin und drei Todesfälle unter Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	+ Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt. *Morbidität* *Kardiovaskuläre Morbidität* Der Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität wurde vom pharmazeutischen Unternehmer operationalisiert als Anzahl der Patienten mit mindestens einem adjudizierten kardiovaskulären Ereignis, zusammengesetzt aus tödlichen kardiovaskulären und nicht-tödlichen[12] kardiovaskulären Ereignissen (SOC für kardiale Ereignisse). Der pharmazeutische Unternehmer stellt die Gesamtereignisraten dar, nicht jedoch die Ergebnisse der einzelnen Komponenten. Aufgrund der fehlenden Darstellung der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes erfolgt keine Bewertung dieses Endpunktes. Somit liegen zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen keine verwertbaren (Langzeit)daten für Dulaglutid (in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin) vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. *Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)* Daten zum Gesundheitszustand wurden mithilfe des EQ-5D VAS (visuelle Analogskala des Euro-Qol-5D Fragebogens) erhoben. Im direkten Vergleich zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Insulin glargin jeweils in der Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin.

[12] Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris, Koronarintervention (koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarintervention).

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ist daher ein Zusatznutzen von Dulaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin nicht belegt. *Ergänzende Endpunkte* Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 26 stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 - 12 Wochen. Er wurde für die Studie AWARD-4 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Überlegenheit gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[13]. Angaben zum zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte sind beschränkt auf Angaben zu den Zeitpunkten 0, 26 und 52 Wochen. Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten des Behandlung mit Dulaglutid (Mittelwertdifferenz = -0,25; %-KI [-0,42; -0,07], p <0,005). Aus der Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert von < 6,5 bzw. < 7 (zu Woche 52 im 1,5 mg Dulaglutid-Behandlungsarm: 36,7 % bzw. 58,5 % vs. im Insulin glargin-Behandlungsarm: 30,4 % bzw. 49,3 %) ergeben sich keine Hinweise darauf, dass sich die Blutzuckersenkung zwischen dem Dulaglutid-Behandlungsarm und dem Insulin-Behandlungsarm deutlich unterscheidet. Des Weiteren wurde eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -3,31; %-KI [-4,17; -2,45]; p <0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw.

[13] EPAR Trulicity, Seite 79, Stand September 2014.

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. <u>Lebensqualität</u> Für die in der Studie AWARD-4 eingesetzten Erhebungsinstrumente (EQ-5D, APPADL/IW-SP und LBSS) lag keine adäquate Validierung für die Zielpopulation vor. Es liegen in der Studie AWARD-4 somit keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor. <u>Nebenwirkungen</u> *Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE)* Für den Endpunkt SUE (Patienten mit ≥ 1 SUE) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin für den Zeitraum bis Woche 52 (RR= 0,50; 95 %-KI [0,33; 0,77]; p = 0,001). Es traten Ereignisse über alle Organklassen hinweg ohne Häufung in einem Bereich auf. Unter dem Endpunkt SUE wurden auch Hypoglykämien erfasst, es ergibt sich jedoch kein Anzeichen dafür, dass das Ergebnis mit oder ohne Einbeziehung der Ereignisse zu Hypoglykämien unterschiedlich war. Damit ergibt sich insgesamt für den Endpunkt SUE ein geringerer Schaden der Kombination Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). *Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)* Die Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin führt im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Insulin glargin + Insulin

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lispro mit oder ohne Metformin zu einem statistisch signifikant größeren Anteil von Patienten mit Abbruch wegen UE für den Zeitraum bis Woche 52 (31 (10,5 %) vs. 9 (3 %); RR = 3,46; 95 %-KI [1,67; 7,13]; p < 0,001). Unter dem Endpunkt Abbruch wegen UE wurden auch Hypoglykämien erfasst, das Ergebnis bleibt jedoch auch nach Abzug der Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant. Übelkeit und Dyspepsie aus der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* waren die häufigsten Abbruchgründe aufgrund von UE im Dulaglutidarm (jeweils 8 und 3 Patienten) bei einer Gesamtrate von 31 Patienten (10,5 %). Im Kontrollarm waren weder Übelkeit noch Dyspepsie ursächlich für einen Therapieabbruch. Es ergibt sich insgesamt ein größerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) für den Endpunkt Abbruch wegen UE. *Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker ≤ 70 mg/dl)* Für die vorliegende Bewertung wurden die Ergebnisse zu den Endpunkte zu Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik als auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (< 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Für die Endpunkte zu symptomatischen Hypoglykämien mit den Blutzuckergrenzwerten von < 54 md/dl sowie von ≤ 70 mg/dl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Zeitraum bis Woche 52. Es kann daher weder von einem größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) ausgegangen werden.

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schwere Hypoglykämien In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA)[14], das Kriterium der Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Für diesen Endpunkt lagen somit keine verwertbaren Daten vor. *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts,* Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zeigt sich im direkten Vergleich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Unter Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin traten bei 142 (80,3 %) Patienten ein den Gastrointestinaltrakt betreffendes Ereignis auf gegenüber 54 betroffene Patienten (18,2 %) unter Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro (RR = 2,64; 95 %-KI [2,02; 3,45]; p = < 0,001). Es ergibt sich somit ein größerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Inulins glargin + Inslin lipro, jeweils in Kombination mit oder ohne Metformin. *Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Appetitlosigkeit und Erbrechen*

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Dyspepsie sowie Erbrechen* berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit (RR = 7,63; 95 %-KI [4,02; 14,45]; p < 0,001), Diarrhö (RR = 2,79 [1,67; 4,66]; p = < 0,001), Erbrechen (RR = 7,22 [2,88; 18,15]; p < 0,001), Dyspepsie (RR = 27,09 [3,71; 198,07]; p < 0,001) sowie Appetitlosigkeit (RR = 55,19 [3,38; 900,51]; p = 0,001) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem langwirksamen Insulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin jeweils in der Kombination mit oder ohne Metformin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-4 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt[14]. Gemäß der Angaben im öffentlichen Bewertungsbericht der EMA ist studienübergreifend die Inzidenz für „Erbrechen“ nach der ersten Gabe der Studienmedikation am höchsten und erreicht nach einigen Gaben einen „Steady-State“ mit einer mediane Wahrscheinlichkeit für Erbrechen (pro Stunde) von ca. 1% sowie einer medianen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Übelkeit pro Stunde von ca. 2%[18]. Auch gemäß Fachinformation waren die Ereignisse typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant. In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Di-

[14] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBDD_Studienbericht, Zeitpunkt 52 Wochen.

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	abetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse währen der ersten 2 - 3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab[19]. Daten zur Dauer der nicht schwerwiegenden unerwünschten gastrointestinalen Ereignisse liegen für die Studie AWARD-4 nicht vor. Für den Endpunkt Erbrechen zeigt sich zudem ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest $p = 0,034$). Während bei Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten einer Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vorliegt ist bei Patienten ≥ 65 Jahre der Effekt gleichgerichtet, die Anteile von Patienten mit Erbrechen unterscheiden sich jedoch nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsarmen. Es ergibt sich ein größerer Schaden von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin für die Patientengruppe < 65 Jahre, nicht jedoch für die Patientengruppen ≥ 65 Jahre. *Pankreatitis* Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdominaler Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (Clinical Event Classification (CEC) Group) beurteilt und adjudiziert. In keinen der beiden relevanten Behandlungsarmen traten Pankreatitiden auf. Ein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zur Vergleichstherapie Insulin Glargin + Insulin lispro jeweils

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	in der Kombination mit oder ohne Metformin lässt sich nicht ableiten *Reaktionen an der Injektionsstelle* Reaktionen an der Injektionsstelle wurden als weitere spezifische Nebenwirkungen erhoben. Diese wurden mithilfe von mehreren MedDRA-Terms klassifiziert und beinhalteten (lokale) Ereignisse, die mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder, die von den Prüfärzten als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz. Es treten keine Behandlungsunterschiede zwischen der den relevanten Behandlungsarmen auf. Ein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zur Vergleichstherapie Insulin Glargin + Insulin lispro jeweils in der Kombination mit oder ohne Metformin lässt sich nicht ableiten. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich ein geringer Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin in Kombination mit Metformin. Dieser ist begründet in der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen. Dem gegenüber steht zwar ein größerer Schaden hinsichtlich der Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie der gastrointestinalen Nebenwirkungen, welcher jedoch nach Abwägung der jeweiligen klinischen Relevanz eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht rechtfertigt. Fazit: In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen verbleiben ein positiver und mehrere negative Effekte

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	für Dulaglutid. In der Abwägung stellen die negativen Effekte für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie und Appetitlosigkeit den Vorteil von Dulaglutid bei den SUE nicht gänzlich infrage. Dennoch führen sie zu einer Abschwächung des Vorteils, sodass sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen von Dulaglutid + einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin ergibt. **<u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>** Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie Anhaltspunkt eingeordnet. Da zur Herleitung eines Zusatznutzen von Dulaglutid in der Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Insulin) vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse einer einzelnen randomisierten kontrollierte Studie (AWARD-4) vorgelegt wurde, ist eine Einordnung in der Kategorie „Beleg“ nicht gerechtfertigt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie AWARD-4 als niedrig eingestuft. Auf Ebene der Endpunkte führt die mangelnde Verblindung der Prüfintervention vs. der aktiven Vergleichssubstanz bei subjektiv berichteten Endpunkten zu einem als hoch eingestuftes Verzerrungspotenzial. Entsprechend wurde für folgende Endpunkte das Verzerrungspotenzial abweichend von der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers als hoch eingeschätzt: EQ-5D-VAS, Abbruch wegen UE, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker ≤ 70 mg/dl), Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Pankreatitis, Er-

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	krankungen des Gastrointestinaltrakts (auf Basis der SOC-Gesamtrate), Dyspepsie und Reaktionen an der Injektionsstelle. Bei dem Endpunkt SUE handelt es sich demgegenüber um einen Endpunkt mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen. Für die Aussagesicherheit für die Ergebnisse zu diesen Endpunkt kann somit von einem Hinweis auf einen geringeren Schaden unter der Behandlung von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin ausgegangen werden. Hinsichtlich der Interpretation der Daten zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen ist festzustellen, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbunden sind. Es ist daher fraglich, inwieweit einzelne Symptome getrennt voneinander und als eine jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können bzw. es zu einer Überschätzung des durch Dulaglutid verursachten Schadens kommt. In Bezug auf die unter einer Behandlung mit Dulaglutid auftretenden spezifischen Nebenwirkungen in Form von Ereignissen, die den Gastrointestinaltrakt betreffen, ist zudem anzumerken, dass sich diese auch als Abbruchgründe im Endpunkt *Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)* wiederfinden und es somit zu einer doppelten Betrachtung und damit ggf. zu einer Überschätzung von Schadensaspekten in der Kategorie Nebenwirkungen kommt. Detaillierte Angaben zum zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte während der Studie liegen nicht vor. Es sind lediglich Angaben zu den Zeitpunkten 0, 26 und 52 Wochen vorhanden. Aus der Anzahl der Patienten mit

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einem HbA1c-Wert von < 6,5 bzw. < 7 (zu Woche 52 im 1,5 mg Dulaglutid-Behandlungsarm: 36,7 % bzw. 58,5 % vs. im Insulin glargin-Behandlungsarm: 30,4 % bzw. 49,3 %) ergeben sich jedoch keine Hinweise darauf, dass sich die Blutzuckersenkung zwischen dem Dulaglutid-Behandlungsarm und dem Insulin-Behandlungsarm deutlich unterscheidet. Es ist somit nicht von einer eingeschränkten Interpretierbarkeit der Studienergebnisse (beispielsweise für den Endpunkt Hypoglykämie) auszugehen. In der Abwägung der Effekte unter einer Behandlung mit Dulaglutid für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird der Hinweis auf einen geringeren Schaden in der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt SUE durch die Anhaltspunkte für einen größeren Schaden bei insgesamt sieben Endpunkten der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen abgeschwächt. Die für die Endpunkte *Abbruch wegen UE*, *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie* und *Appetitlosigkeit* vorliegenden Nachteile stellen den Vorteil von Dulaglutid bei den SUE jedoch nicht gänzlich in Frage. In der Gesamtbetrachtung weist die Studie AWARD-4 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene in Verbindung mit einem zumeist hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aufgrund mangelnder Verblindung der Prüfintervention vs. der aktiven Vergleichssubstanz auf. Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, die sich insbesondere hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen ergeben könnten, rechtfertigen eine Herabstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt, so dass hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Anhaltspunkt für

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einen Zusatznutzen ausgegangen wird. **Fazit:** Für die Behandlung erwachsener Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung liegt in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Humaninsulin vor. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Dulaglutid (in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Vor dem Hintergrund der fehlenden Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten und zur Sicherheit sowie der Abschwächung des Vorteils bei der Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen durch als kontrollierbar und behandelbar eingestuften gastrointestinalen nicht schwere Nebenwirkungen kann insgesamt nicht von einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ausgegangen werden. Eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen ist daher nicht gerechtfertigt. Für die Kombination von Dulaglutid in Kombination mit Insulin außer der ausschließlichen Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor.

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassend halten es die Unterzeichner für angebracht, Dulaglutid einen größeren Zusatznutzen zuzuerkennen als in der Nutzenbewertung des IQWiG geschehen.	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Dossier zur Nutzenbewertung Dulaglutid. Modul 4A.

2. Hemmingsen, B., et al., Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. CMAJ Open, 2014. 2(3): p. E162-75.

3. 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.

4. 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.

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

6. 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.

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

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

9. 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.

10. 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.

11. Fachinformation Trulicity. Stand: November 2014

12. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Version 4, August 2013, zuletzt geändert: November 2014. Verfügbar unter http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Therapie_DM2_lang_Aug_13_geae_Nov_2014.pdf

13. Dossier zur Nutzenbwertung Dulaglutid. Modul 4C.

5.4 Stellungnahme des Bundesverbands niedergelassener Diabetologen e. V.

Datum	21.05.2015
Stellungnahme zu	Dulaglutid / Trulicity®
Stellungnahme von	Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V. vertreten durch Dr. Gerhard Klausmann, Aschaffenburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kommt in seiner Nutzenbewertung A15-07 vom 29.04.2015 zu dem Schluss, dass für die Kombination des GLP-1-Agonisten Dulaglutid mit kurzwirksamem Insulin mit/ohne Metformin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichsmedikation (Metformin plus Humaninsulin) gegeben ist. Hinsichtlich weiterer Formen der Therapie mit Dulaglutid ist ein Zusatznutzen nach Darstellung des IQWiG nicht belegt. Die Unterzeichner der vorliegenden Stellungnahme kommen zu einer abweichenden Einschätzung.	
Fragestellung A: Dulaglutid-Monotherapie In der AWARD-3 Studie zeigt Dulaglutid (0,75 mg und 1,5 mg) eine stärkere Blutglukose-senkende Wirkung als Metformin, und dies ohne Gewichtszunahme und ohne erhöhtes Hypoglykämie-Risiko [1]. Das IQWiG vertritt den Standpunkt, hieraus ließen sich keine Schlüsse für den Vergleich von Dulaglutid und den als zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Sulfonylharnstoffen ableiten. Interessanterweise kommt ein aktueller systematischer Cochrane-Review zu dem Ergebnis, dass Sulfonylharnstoffe in einer Monotherapie im Vergleich mit Metformin keine Vorteile bezüglich der glykämischen Kontrolle aufweisen. Das Risiko für milde Hypoglykämien hingegen war unter Sulfonylharnstoffen um den Faktor 2,95 höher als unter Metformin, dasjenige für schwere Hypoglykämien sogar um den Faktor 5,64 [2]. Ferner war die Sulfonylharnstoff-Therapie mit einer um 3,77 kg größeren Gewichtszunahme assoziiert [2]. Stellt man diese Aussagen	Für die Monotherapie mit Dulaglutid, wenn Diät und Bewegung alleine zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten als ungeeignet angesehen wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Dulaglutid-Monotherapie, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet gewesen wäre.

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den Ergebnissen der AWARD-3-Studie gegenüber, so ist durchaus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen zu erkennen.	
Fragestellung B: Kombinationstherapie Dulaglutid/Metformin Der vom IQWiG akzeptierte indirekte Vergleich von Dulaglutid versus Glimepirid anhand der Studien AWARD-5 und HARMONY 3 ergibt für Dulaglutid einen signifikanten Vorteil bezüglich der glykämischen Kontrolle: Unter beiden getesteten Dosierungen (0,75 und 1,5 mg) war nach 104 Wochen der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7,0 % und ≤ 6,5 % höher als unter der Vergleichsmedikation. Ein weiterer – auch vom IQWiG anerkannter – Vorteil zugunsten der Kombination Dulaglutid/Metformin ergibt sich in der Endpunktkategorie „symptomatische Hypoglykämien“. Das Hypoglykämie-Risiko spielt eine zentrale Rolle für die Therapiesicherheit und Therapieadhärenz. Zahlreiche Publikationen bescheinigen den Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko – darunter ein systematischer Review über 216 Studien [3-6]. Die Therapie mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen zählt zu den drei führenden Ursachen für Notfall-Einweisungen [7]. Schwere Hypoglykämien sind mit einem deutlichen Anstieg des Risikos für makrovaskuläre und mikrovaskuläre Komplikationen, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache sowie Demenz assoziiert [8-10]. Insofern ist diesem Endpunkt große Bedeutung beizumessen Ferner – vom IQWiG leider nicht zur Bewertung herangezogen – zeigten sich beide Dulaglutid-Dosierungen im Effekt auf das Körpergewicht signifikant überlegen. Doch das Institut stuft Gewichtsveränderungen unter Blutzucker-senkenden Therapien nicht als patientenrelevanten Endpunkt ein und verweist auf die Nutzenbewertung A12-16 [14]. Dort argumentieren die IQWiG-Autoren, Blutzucker-senkende Therapien könnten das Gewicht per se und unabhängig von sonstigen substanz-	Für die Zweifachkombination von Dulaglutid mit Metformin, wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, liegt kein Zusatznutzen vor. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer vier indirekte Vergleiche vorgelegt. - Indirekter Vergleich I (Studien H9X-MC-GBCF (AWARD-5, im Folgenden AWARD-5 genannt, Dulaglutid + Metformin) und Arechavaleta 2011 (Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin) - Indirekter Vergleich II (Studien H9X-MC-GBDE (AWARD-6, im Folgenden AWARD-6 genannt, Dulaglutid + Metformin) und LEAD-2 (Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Liraglutid + Metformin) - Indirekter Vergleich III (Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und Nauck 2007/Seck 2010 (Glipizid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin) - Indirekter Vergleich IV (Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und GLP 112753 (HARMONY 3, im Folgenden HARMONY 3 genannt, Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Si-

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
spezifischen Effekten beeinflussen, da sinkende Blutglukose-Konzentrationen mit einer Reduktion des Energieverlusts durch Glukosurie verbunden seien. Ebenso 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. Dem 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 [15, 16]. Insofern ist auch die unter Dulaglutid beobachtete Gewichtsreduktion als Zusatznutzen zu werten. Das IQWiG erkennt dennoch keinen Zusatznutzen an und begründet dies damit, dass der Vorteil beim Endpunkt „Hypoglykämien“ durch Nachteile bei den Endpunkten „Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen“ aufgehoben werde. Bei diesen Nebenwirkungen handelt es sich im Allgemeinen um leichte bis mäßige Effekte vorübergehender Natur [11]. Aus unserer Sicht ist schon diese Saldierung der Nebenwirkungen nicht nachvollziehbar. Darüber hinaus ist zu kritisieren, dass das IQWiG die Vorteile bei der glykämischen Kontrolle und beim Körpergewicht unberücksichtigt lässt. Nach der Betrachtung dieser Aspekte gibt es deutliche Hinweise auf einen Zusatznutzen der Kombination Dulaglutid/Metformin. Beträchtliche Vorteile (bessere glykämische Kontrolle + weniger Hypoglykämien	tagliptin + Metformin) **Indirekte Vergleiche I, II und III** Der indirekte Vergleich zwischen der Studien AWARD-5 und Arechavaleta 2011 (30 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da zum einen die Daten zu den Nebenwirkungen unvollständig waren und damit keine sachgerechte Gesamtaussage zum Zusatznutzen möglich ist. Zum anderen waren die Studienpopulationen der beiden Studien nicht hinreichend ähnlich. Gemäß der Einschlusskriterien in der Studie AWARD-5 sollte der HbA1c-Ausgangswert zwischen 7 und 9,5 % und in der Studie Arechavaleta 2011 zwischen 6,5 und 9,0 % liegen. Auch nach einer vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Sensitivitätsanalyse für die Studie AWARD-5 mit dem Ziel die Patientenpopulation hinsichtlich des HbA1c-Wertes an die Population der Studie Arechavaleta 2011 anzugleichen, bleiben relevante Unterschiede im mittleren HbA1c-Ausgangswert zwischen den Patientenpopulationen der betreffenden Behandlungsarme bestehen. Entsprechend lag der mittlere HbA1c-Ausgangswert in der Studie AWARD-5 mit 7,8 % oberhalb des Wertes in der Studie Arechavaleta 2011 (7,5 %). Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-6 und LEAD-2 (26 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da einerseits die Populationen der jeweiligen Studien in Bezug auf den Ausgangs-HbA1c-Wert nicht hinreichend ähnlich (Abweichung von 0,3 % zwischen den betreffenden Studienarmen) waren und andererseits auch die Senkung der HbA1c-Werte in den jeweiligen Liraglutidarmen der beiden Studien nicht vergleichbar war (Unterschied von 0,44 %). Weiterhin war in der Studie LEAD-2 nicht sichergestellt, dass die Patienten die für sie maximal tolerierbare Metformindosis erhalten hatten, da die tägliche Metformindosis nur bis maximal 2000 mg auftitriert werden konnte, so

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
+ günstige Effekte auf das Körpergewicht) kann man nicht gegen leichte bis mäßige Nebenwirkungen vorübergehender Natur aufrechnen, auch wenn Letztere für den Patienten im Einzelfall durchaus belastend sein mögen.	dass nicht für alle Patienten davon ausgegangen werden kann, dass diese tatsächlich das Einschlusskriterium „wenn Metformin alleine den Blutzucker nicht ausreichend senkt“ erfüllen. Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 (104 Wochen) wurde zunächst als ungeeignet für die Nutzenbewertung eingestuft, da aufgrund einer bestehenden Unvollständigkeit der Daten zu den Nebenwirkungen keine sachgerechte Gesamtaussage zum Zusatznutzen möglich ist. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten für den indirekten Vergleich III eingereicht. Auch nach Betrachtung der Gesamtheit der vorliegenden Daten ist der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 für die Ableitung des Zusatznutzens von Dulaglutid nicht geeignet, da die Studienpopulationen der beiden Studien nicht hinreichend ähnlich sind. Die Studie AWARD-5 schließt Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 7,0 % und 9,5 % ein, die Studie Nauck 2007/Seck 2010 Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 6,5 % und 10 % ein. Es bestehen zudem relevante Unterschiede im mittleren HbA1c-Ausgangswert: Bei Patienten der AWARD-5 Studie liegen die HbA1c-Ausgangswerte im Mittel bei 8,15 %, bei Patienten der Nauck 2007/Seck 2010-Studie bei 7,65 %. Die eingeschlossenen Patientenpopulationen sind daher insgesamt nicht ausreichend ähnlich. Die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Sensitivitätsanalyse auf Basis einer Anpassung der Einschlusskriterien der AWARD-5-Studie an die der Studie Nauck 2007/Seck 2010 kann keine ausreichende Ähnlichkeit der Populationen herstellen. **Indirekter Vergleich IV**

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	AWARD-5 (Dulaglutid-Studie) Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie (Phase II/III) zum Vergleich von Dulaglutid und Sitagliptin jeweils in der Kombination mit Metformin, die in zwei Stadien unterteilt war. Stadium I diente der Dosisfindung, im Stadium II wurden zwei Behandlungsarme ausgewählt und fortgeführt. Dies waren die Dosierungen 0,75 mg 1 x wöchentlich bzw. 1,5 mg Dulaglutid 1 x wöchentlich. Die Auswahl erfolgte anhand eines prädefinierten Clinical utility index (CUI), in den die Veränderungen vom HbA1c-Ausgangswert, des Gewichts, des Pulses und des diastolischen Blutdrucks eingingen. In Stadium II der Studie wurden 972 Patienten im Verhältnis 2:2:2:1 in die ausgewählten Behandlungsarme Dulaglutid (0,75 mg/Woche), Dulaglutid (1,5 mg/Woche), Sitagliptin und Placebo (nach 26 Wochen[1] gefolgt von Sitagliptin) (jeweils in Kombination mit Metformin) randomisiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind 2 der 4 Behandlungsarme relevant (1,5 mg/Woche Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Sitagliptin in Kombination mit Metformin). In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die Metformin oder ein anderes orales Antidiabetikum in der Monotherapie oder eine Kombinationstherapie von Metformin mit einem anderen oralen Antidiabetika erhalten hatten und unter dieser Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten (HbA1c-Wert ≥ 7 % und ≤ 9,5 % zu Beginn der Run-in-Phase). 88,2 % bzw. 86,3 % (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) der Patienten in dieser Studie bekamen bei Studieneinschluss Metformin (als Mono- oder Zweifachkombination). Zudem waren auch Patien-

[1] Ausgehend vom Beginn der Studie mit Stadium I.

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten ohne Vorbehandlung mit unzureichender Blutzuckerkontrolle, definiert als HbA1c-Wert ≥ 8 % und ≤ 9,5 % zu Beginn der Run-in-Phase eingeschlossen (Anteil unter 10 %). Die Studie umfasste nach dem Screening eine Lead-in-Phase mit einer Dauer von bis zu 11 Wochen, eine 104-wöchige Behandlungsphase (Stadium I und II) und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase. Die Patienten mussten vor Randomisierung mindestens 6 Wochen eine stabile Metformin-Dosis von ≥ 1500 mg/Tag erhalten haben, ggf. zusätzliche orale Antidiabetika wurden in der Lead-in-Phase abgesetzt. Die Studie AWARD-5 war darauf ausgelegt, eine Patientenpopulation einzuschließen, die trotz Monotherapie mit Metformin mit einer Dosis ≥ 1500 mg täglich eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweist. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Patienten weitgehend der Zielpopulation des oben genannten Anwendungsgebietes von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin entsprechen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 Behandlungswochen. Die Patienten erhielten je nach Behandlungsarm 1,5 mg/Woche Dulaglutid oder 100 mg/Tag Sitagliptin (sowie zusätzlich jeweils ≥ 1500 mg/Tag Metformin). Eine bedarfsabhängige Eskalation der Studienmedikation war nicht vorgesehen. Eine Notfallmedikation war in dieser Studie nicht erlaubt. Bei persistierenden Hypergly-kämien mit Blutglukosewerten über prädefinierten Grenzwerten mussten die Patienten die Studie abbrechen. HARMONY 3 (Glimepirid-Studie) Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	doppelblinde vierarmige Zulassungsstudie (Phase III) von Albiglutid mit einer Behandlungsphase von insgesamt 156 Wochen. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag über mindestens 8 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Wert ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine 2-wöchige Screeningphase, eine 4-wöchige Run-in-/Stabilisierungsphase, eine doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase von 156 Wochen sowie eine Nachbeobachtung von 8 Wochen. Eine Interimsanalyse war gemäß Protokoll geplant, nachdem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten. Es wurden insgesamt 1049 Patienten im Verhältnis 3:3:3:1 in die 4 Behandlungsarme Albiglutid + Metformin, Glimepirid + Metformin, Sitagliptin + Metformin und Placebo + Metformin randomisiert. In den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarmen wurden 317 Patienten mit Glimepirid in Kombination mit Metformin sowie 313 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 104 Wochen. Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit einer fixen Dosis von 100 mg/Tag Sitagliptin oder eine Dosis von 2 mg/Tag Glimepirid behandelt, die ab Woche 4 maskiert auf 4 mg/Tag erhöht werden konnte. Insgesamt haben 57 % der Patienten im Glimepiridarm im Verlauf der Studie

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine Dosiserhöhung erhalten. Diese Dosiserhöhung erfolgte im Mittel nach 41,6 Wochen[2]. In den beiden Behandlungsarmen Sitagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin zeigt sich insgesamt ein weitgehend einheitliches Bild der HbA1c-Verläufe. Die maximale Differenz im HbA1c-Wert zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt bei ca. 0,2 Prozentpunkten. Eine hyperglykämische Notfallmedikation war nach Wahl des Prüfarztes zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. Patienten, die eine Dosiserhöhung der Studienmedikation erhalten hatten, mussten diese höhere Dosis für mindestens 4 Wochen erhalten haben, bevor eine hyperglykämische Notfallmedikation eingesetzt werden konnte. *Ähnlichkeit der Studien* In beiden Studien (AWARD-5 (Dulaglutid-Studie) und HARMONY 3 (Glimepirid-Studie)) entsprechen die Patienten weitgehend der Zielpopulation (unzureichende Blutzuckereinstellung trotz einer Monotherapie mit Metformin (≥ 1500 mg/Tag)). Hinsichtlich der Charakteristika Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, HbA1c-Wert zu Studienbeginn (~8,1 % in allen Behandlungsarmen) und BMI besteht weder zwischen den Studien noch zwischen den einzelnen Armen der jeweiligen Studien ein relevanter Unterschied. Das mittlere Gewicht der Patienten in der Studie AWARD-5 war mit 86,7 bzw. 86,0 kg (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) etwas niedriger als in der Studie HARMONY 3 (90,3 bzw. 91,8 kg im Sitagliptin- bzw. Glimepiridarm).

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

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Da keine maßgeblichen Unterschiede hinsichtlich der Studienpopulation zwischen den Studienpopulation aus den vorliegenden Daten hervorgehen, kann von einer hinreichenden Ähnlichkeit für einen adjustierten indirekten Vergleich ausgegangen werden. Ein Vergleich der HbA1c-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin (AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine stärke Reduktion des HbA1c-Wertes in den ersten drei Monaten der Behandlung mit Dulaglutid als unter einer Behandlung mit Glimepirid. Somit führt das eingesetzte Glimepirid-Regime wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten unter Glimepirid. Die Vergleichbarkeit des Brückenkomparators (Sitagliptin + Metformin) wird für die vorliegenden Studien als ausreichend angesehen, da zum einen die Dosierung identisch war (100 mg/Tag Sitagliptin in Kombination mit ≥ 1500 mg/Tag Metformin.) und zum anderen eine vergleichbaren Senkung des HbA1c-Wertes in den Sitagliptinarmen beider Studien beobachtet wurde. Insgesamt werden die beiden Studien AWARD-5 und HARMONY 3 als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen.

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Zu den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher[3] <u>Mortalität und Morbidität</u> *Mortalität* Die Gesamtmortalität wurde in den Studien nicht als eigener Endpunkt erhoben, aber im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee. In der Studie AWARD-5 traten insgesamt ein Todesfall unter Dulaglutid + Metformin auf. In der HARMONY 3 Studien traten insgesamt drei Todesfälle unter Glimepirid + Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt. *Morbidität* Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität lagen keine für einen direkten oder indirekten Vergleich verwertbaren Daten für Dulaglutid (in Kombination mit Metformin) vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkran-

[3] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. *Ergänzende Endpunkte* Der in beiden Studien gewählte primäre Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 - 12 Wochen. Er wurde sowohl für die Studie AWARD-5 als auch für die Studie HARMONY 3 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Ein Vergleich der HbA1c-Werte unter Dulaglutid + Metformin (AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine stärkere Reduktion des HbA1c-Wertes bei einer Behandlung mit Dulaglutid als unter einer Behandlung mit Glimepirid. Die Veränderung zum Zeitpunkt Woche 104 ist statistisch signifikant (Mittelwertdifferenz = -0,59 [-0,84; -0,34]; p = <0,001). Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -3,17, 95 %-KI [-4,09; -2,25], p <0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. <u>Lebensqualität</u>

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich. <u>Nebenwirkungen</u> *Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)* Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt "Studienabbrüche wegen UE" ist zu berücksichtigen, dass in der Studie AWARD-5 eine "persistierende Hyperglykämie" anhand strikter Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA1c definiert war, und dass Patienten, die diese Kriterien erfüllten, die Studie wegen unzureichender glykämischer Kontrolle beenden mussten und diese Studienabbrüche in die Gesamtzahl der Studienabbrüche eingehen. Im Unterschied hierzu war in der Studie HARMONY 3 eine hyperglykämische Notfallmedikation innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. Die im Vergleich zu der in HARMONY 3 erfolgte striktere Operationalisierung in der Studie AWARD-5 kann zu einer höheren Anzahl von Studienabbrüchen sowohl wegen unzureichender glykämischer Kontrolle als auch wegen UE/Tod führen und kann damit ggf. zu einer Überschätzung der Anzahl an Therapieabbrüchen zuungunsten von Dulaglutid zur Folge haben. *Symptomatische Hypoglykämien* Hinsichtlich der nicht schweren Hypoglykämien wurden die Ergebnisse der Endpunkte zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik als

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (≤ 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen mit einem Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl vor. Eine Analyse der Hypoglykämien mit einem niedrigeren Blutzuckerschwellenwert (≤ 54 mg/dl) besitzen zwar eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz, entsprechende Ergebnisse für den Sitagliptin- und Glimepiridarm der Studie HARMONY 3 sind jedoch nicht publiziert. Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin (RR= 0,18; 95 %-KI [0,06; 0,51]; p = 0,001). Für die Studie HARMONY 3 wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte mit Ausnahme der schweren und symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker < 70 mg/dl) als niedrig eingestuft. Die Endpunkte der schweren und symptomatischen Hypoglykämien wurden aufgrund der Unsicherheiten zum Einsatz von Glimepirid in der Studie als potenziell verzerrt eingestuft. Dies ergibt sich aus dem in der Studie angewendeten Dosierungsschema von Glimepirid. Gemäß Zulassung beträgt die Anfangsdosierung von Glimepirid 1 mg. Auch eine initiale Gabe von 2 mg Glimepirid ist aus der Angabe der Fachinformation ableitbar. Eine schrittweise Erhöhung, bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid ist gemäß Fachinformation möglich. Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid pro Tag verbessern nur in Einzelfällen die Wirkung. In der vorliegenden Studie wurde eine Anfangsdosierung von 2 mg eingesetzt, bei Bedarf konnte eine maskierte Dosiserhöhung auf 4 mg Glimepirid erfolgen. Die Dosierungen 1 und 3 mg Glimepirid stan-

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den zwar nicht zur Verfügung, die Patienten hatten jedoch im Mittel einen hohen Ausgangs-HbA1c Wert von 8,1 % und Nüchtern-Blutzuckerwerte zwischen 160 - 180 mg/dl in beiden Behandlungsarmen, die eine Anfangsdosierung von 2 mg Glimepirid, auch unter Berücksichtigung des Versorgungsalltags in Deutschland, rechtfertigen. Ein Vergleich der HbA1c-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin (in der Studie AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (in der Studie HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine Reduktion des HbA1c-Wertes durch Dulaglutid (1,5 mg) bereits in den ersten 3 Monaten der Behandlung (-1,26 %), welche die maximale unter Glimepirid beobachtete Reduktion (ca. -0,82 % zu Woche 12)[4] deutlich übertrifft. Das in der Studie HARMONY 3 eingesetzte Glimepirid-Therapieregime führt daher wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten des Glimepiridarms der Studie HARMONY 3 im Vergleich zu den Patienten des Dulaglutidarms der Studie AWARD-5. Hieraus ergibt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ein geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin). *Schwere Hypoglykämien* In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im

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

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA)[5], das Kriterium der Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Da in den beiden relevanten Studienarmen in dem vorliegenden Auswertungszeitraum keine Ereignisse auftraten, bleibt dies ohne Konsequenzen für die Bewertung, ein größerer oder geringerer Schaden für Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist damit nicht belegt. *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* Für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* ((SOC[6]) nach MedDRA[7]) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es lässt sich daher weder ein größerer noch ein geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Met-

[5] 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.
[6] System Organ Class.
[7] Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	formin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) ableiten. *Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen* Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz* und *Dyspepsie* berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit (Relatives Risiko (RR) = 3,32; 95 %-KI [1,50; 7,38]; p = 0,003), Diarrhö (RR = 3,11; 95 %-KI [1,48; 6,52]; p = 0,003) und Erbrechen (RR = 4,64; 95 %-KI [1,68; 12,85]; p = 0,003) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-5 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt[8]. Gemäß der Angaben im öffentlichen Bewertungsbericht der EMA ist studienübergreifend die Inzidenz für „Erbrechen“ nach der ersten Gabe der Studienmedikation am höchsten und erreicht nach einigen Gaben einen „Steady-State“ mit einer medianen Wahrscheinlichkeit für Erbrechen (pro Stunde) von ca. 1 % sowie einer medianen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Übelkeit pro Stunde von ca. 2 %[9]. Auch gemäß Fachinformation von Dulaglutid waren die Ereignisse typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant. In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde

[8] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBCF_Studienbericht; Zeitpunkt 52 Wochen.
[9] EPAR Trulicity, Seiten 52 und 123, Stand September 2014.

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse währen der ersten 2 – 3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab[10]. Hinsichtlich der Dauer der gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse *Übelkeit, Diarrhoe* und *Erbrechen* ist gemäß Studienbericht[11] festzustellen, dass unter einer Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit Metformin die mediane Dauer dieser unerwünschten Ereignisse zwischen 3 und 14 Tagen lag, die mittlere Dauer jedoch zwischen 13 und 104 Tagen und damit für einen Teil der Patienten die nicht schweren Nebenwirkungen *Übelkeit, Diarrhoe* und *Erbrechen* nicht nur vorübergehender Natur waren. Im Einzelnen lag die mittlere Dauer des Endpunktes Übelkeit bei 104 Tagen, bei einer medianen Dauer von 14 Tagen. Bei 25 % der Patienten mit Ereignis Übelkeit (17,4%) hielt diese zwischen ein und vier Tage, bei weiteren 25 % mehr als 67 bis hin zu 729 Tage an. Für den Endpunkt Erbrechen (aufgetreten bei 13,5% der Patienten) lag die mittlere Dauer bei 13 Tagen, bei einem Median von 3 Tagen. Bei 25 % der Patienten mit diesem Ereignis hielt das Erbrechen zwischen ein und zwei Tage; bei weiteren 25 % mehr als 8 bis hin zu 190 Tage an. Für den Endpunkt Diarrhoe (aufgetreten bei 16,1% der Patienten) lag die mittlere Dauer bei 64 Tagen, bei einem Median von 8 Tagen. Bei 25 % der betroffenen Patienten hielten die Durchfälle zwischen ein und drei Tage, bei weiteren 25 % mehr als 25 bis hin zu 710 Tage an. Angaben über die Dauer der gastrointestinalen Nebenwirkungen unter

[10] Fachinformation Trulicity® (Stand November 2014).
[11] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBCF_Studienbericht, Zeitpunkt 24 Monate.

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Hinsichtlich der Interpretation der Daten zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen ist festzustellen, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbunden sind. Es ist daher fraglich, inwieweit einzelne Symptome getrennt voneinander und als eine jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können bzw. es zu einer Überschätzung des durch Dulaglutid verursachten Schadens kommt. Für die Endpunkte Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen ergibt sich in der Gesamtansicht der vorgelegten Daten ein größerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). *Reaktionen an der Einstichstelle* Da es sich bei Dulaglutid um einen Wirkstoff handelt, das subkutan injiziert wird, werden Reaktionen an der Injektionsstelle als weitere spezifische Nebenwirkung in die Bewertung zum Zusatznutzen eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legt zu diesem Endpunkt keine eigene Auswertung vor. Für den Endpunkt *Reaktionen an der Injektionsstelle* (SOC) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich damit kein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Glimepirid. *Pankreatitis*

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdominaler Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (Clinical Event Classification (CEC) Group) beurteilt und adjudiziert. Bei keinem Patienten in den beiden relevanten Behandlungsarmen, Dulaglutid + Metformin und Glimepirid + Metformin, trat eine durch ein unabhängiges Komitee bestätigte Pankreatitis auf. Es ergibt sich somit kein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Glimepirid. Langzeitdaten für Dulaglutid zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen stehen einem Vorteil von Dulaglutid bei der Vermeidung symptomatischer, nicht schwerwiegenden Hypoglykämien (Blutzucker <70 mg/dl) Nachteile bei mehreren anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten gastrointestinalen Ereignissen, nämlich dem Auftreten von Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen, gegenüber. Diese gastrointestinalen Nebenwirkungen sind für einen relevanten Anteil der Patienten (mind. 25 % der Patienten mit Ereignis) nicht nur vorübergehender Natur, sondern treten langfristig auf. Nach Abwägung der klinischen Relevanz der Vor- und Nachteile bei den unerwünschten Effekten ist ein Zusatznutzen für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Glimepirid nicht belegt. Fazit: Für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt, ist auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Glimepirid auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV nicht belegt.
Fragestellung C: Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD Die Feststellung des IQWIG, es gebe keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in der Dreifachkombination mit zwei oralen Diabetes-Medikamenten, stützt das Institut auf das formale Argument, dass für diese Fragestellung keine relevanten Studien vorgelegen hätten. Die durchaus vorhandenen Hinweise auf einen Zusatznutzen werden nicht diskutiert. In der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ 2 Diabetes“ finden sich wiederholt Hinweise darauf, dass sich Insulin-basierte Kombinationstherapien durch ein deutlich erhöhtes Risiko für Gewichtszunahme und Hypoglykämien auszeichnen [12]. Demgegenüber führt die Kombination von Dulaglutid mit Metformin und Sulfonylharnstoff zu einer signifikanten Verbesserung des HbA1c, ist nicht mit einem erhöhten Hypoglykämie-Risiko verknüpft und zeigt zudem günstige Effekte auf das Körpergewicht [13].	Für die Kombination von Dulaglutid mit zwei oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer legt einen adjustierten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Glimepirid vs. Metformin + Humaninsulin zwischen den Studien AWARD-2 und LAPTOP vor. Bei der Studie AWARD-2 handelt es sich um eine 1:1:1 randomisierte, offene Studie mit einer 52-wöchigen Behandlungsdauer, in die 810 Patienten eingeschlossen waren (535 Patienten in die für die Nutzenbewertung relevanten Arme). In der Studie wurde Dulaglutid + Metformin + Glimepirid im Vergleich zu Insulin glargin + Metformin + Glimepirid untersucht. Bei der LAPTOP-Studie handelt es sich um eine 1:1 randomisierte, offene Studie mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer, in die 371 Patienten eingeschlossen waren. In der Studie wurde die Gabe von Premixed-Insulin (30 % Normalinsulin / 70 % NPH-Insulin) mit Insulin glargin + Metformin + Glimepirid verglichen. Die beiden Studien sind sowohl hinsichtlich des Brückenkomparators

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	als auch hinsichtlich der Studienpopulation nicht ausreichend vergleichbar. Zum einem sind die eingesetzten Insulintitrationsschemata in den Brückenkomparator-Armen unterschiedlich. Dies spiegelt sich in unterschiedlichen Verläufen der HbA1c-Werte im Verlauf der Studie wider. Zum anderen lagen den Studien unterschiedliche Einschlusskriterien (z. B. Alter (≥ 18 Jahre vs. 35 bis 75 Jahre), BMI (≥ 23 und ≤ 45 kg/m^2 vs. ≤ 35 kg/m^2), HbA1c-Wert (≥ 7,0% und ≤ 11% vs. ≥ 7,5 % und ≤ 10,5 %), Glimepiriddosis (≥ 4 mg/Tag vs. 3 oder 4 mg/Tag und Metformindosis (≥ 1,500 mg/Tag vs. ≥ 850 mg/Tag)) zugrunde, was zu nicht vergleichbaren Studienpopulationen führt. So betrug u. a. die Differenz der HbA1c-Ausgangswerte 0,75 %. Die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Sensitivitätsanalyse stellt die Vergleichbarkeit der beiden Studien nicht ausreichend her. Zudem ist die Eignung der LAPTOP-Studie für den indirekten Vergleich fraglich, da nicht sichergestellt ist, dass die in die LAPTOP-Studie eingeschlossenen Patienten mehrheitlich der Zielpopulation (unzureichende Blutzuckereinstellung unter maximal tolerierbarer Metformindosis) entsprechen, da gemäß Einschlusskriterien Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (≥ 1 Jahr) eingeschlossen wurden, die trotz einer stabilen Dosierung von Sulfonylharnstoff und Metformin (mindestens 850 mg/Tag) eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen. Somit wurden Patienten ab einer minimalen täglichen Dosis von 850 mg Metformin (bei einer mittleren täglichen Metformin-Dosis von 1894,5 $\pm$ 475,1) eingeschlossen. Für die Dreifachkombinationstherapie von Dulaglutid mit 2 oralen Antidiabetika liegen somit keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) vor, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.
Fragestellung D: Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD Für die Kombinationstherapie von Dulaglutid und prandialem Insulin	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dulaglutid in der Kombination mit kurzwirksamen Insulin wie folgt bewertet:

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(mit oder ohne Metformin) sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Diese Einschätzung stützt sich auf einen Hinweis (Ausmaß: beträchtlich) auf einen geringeren Schaden unter Dulaglutid + einem kurzwirksamen Insulin mit/ohne Metformin in der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen (SAE). Dieser Vorteil, so das IQWiG, werde abgeschwächt durch Hinweise auf einen größeren Schaden für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie und Appetitlosigkeit. Wie bereits bei der Fragestellung B wäre auch hier eine weniger starke Gewichtung von überwiegend leichten bis mäßigen Nebeneffekten vorübergehender Natur wünschenswert.	Für die Kombination von Dulaglutid mit kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Humaninsulin wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie H9X-MC-GBDD (AWARD-4, im Folgenden AWARD-4 genannt) vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer definiert abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, kann die Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Bei der Studie AWARD-4 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie (Phase III) mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen. Die Studie war doppelblind für die unterschiedlichen Dosierungen der Prüfintervention und offen für die Vergleichsintervention. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer optimierten und stabilen Insulindosierung bei einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit einer oralen antidiabetischen Therapie zusammen mit Diät und Bewegung eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen. Gemäß den Einschlusskriterien wurden in die Studie AWARD-4 Patienten mit einem

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % eingeschlossen. Der mittlere HbA1c-Ausgangswert lag zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen bei 8,5 % und bei etwa 55 % der Patienten unter 8,5 %. Es wurden 884 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert 3 Behandlungsarmen zugeteilt: Die Patienten erhielten entweder Dulaglutid 0,75 mg wöchentlich (293 Patienten), Dulaglutid 1,5 mg wöchentlich (295 Patienten) oder das langwirksame Insulin-Analogon Insulin glargin (296 Patienten), jeweils in Kombination mit dem kurzwirksamen Insulin lispro (Bolusinsulin) mit oder ohne Metformin (≥ 1500 mg/Tag). Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin wurden die Ergebnisse des Dulaglutidarms mit der Dosierung von 1,5 mg/Woche herangezogen, da es sich gemäß Fachinformation um die empfohlene Wochendosis handelt. Die Studie umfasste nach der Screeningphase eine 9-wöchige Einleitungsphase, eine 52-wöchige Behandlungsphase und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 26 Wochen. Im Studienverlauf wurde die Insulintherapie mit Insulin glargin und Insulin lispro nach definierten Algorithmen optimiert. Die Anpassung der Insulin glargin-Dosis erfolgte basierend auf den 3 vorangegangenen Nüchternplasmaglukosewerten, wobei ein Zielwert zwischen 71 und 99 mg/dl angestrebt wurde. Die Anpassungen der Insulin lispro-Dosis für die Gabe vor dem Frühstück, dem Mittagessen und dem Abendessen erfolgte (für alle Behandlungsgruppen gleich) ebenfalls nach einem präspezifizierten Algorithmus, auf Basis der 3 letzten Nüchternplasmaglukosewerte vor dem Mittagessen, dem Abendessen und vor dem Zubettgehen. Die Zielwerte lagen hierbei zwischen 71 und 100 mg/dl (vor

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dem Mittagessen, dem Abendessen) bzw. zwischen 71 und 130 mg/dl (vor dem Zubettgehen). Somit wurde in beiden Behandlungsarmen eine zielwertgerichtete Insulintherapie mit dem Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung durchgeführt. **<u>Ausmaß des Zusatznutzens</u>** Zu den Ergebnissen der Studie AWARD-4: Für die in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte lagen teilweise Auswertungen zu mehreren Zeiträumen vor. Für die vorliegende Bewertung wurde für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum (auch nach Gabe der Notfallmedikation) herangezogen, sodass für die meisten Endpunkte Auswertungen zum Zeitpunkt 52 Wochen in die Bewertung eingehen. <u>Mortalität und Morbidität</u> *Mortalität* Die Studie AWARD-4 war nicht prospektiv darauf ausgelegt, Unterschiede der Mortalität zu erfassen. Dies zeigt sich an der Fallzahlplanung, der kurzen Studiendauer, der kurzen Nachbeobachtungszeit von 4 Wochen und der geringen Ereignisrate. Todesfälle wurden nur als Sicherheitsendpunkte erfasst. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee. In der Studie AWARD-4 traten insgesamt ein Todesfall unter Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin und drei Todesfälle unter Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt. *Morbidität* *Kardiovaskuläre Morbidität* Der Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität wurde vom pharmazeutischen Unternehmer operationalisiert als Anzahl der Patienten mit mindestens einem adjudizierten kardiovaskulären Ereignis, zusammengesetzt aus tödlichen kardiovaskulären und nicht-tödlichen[12] kardiovaskulären Ereignissen (SOC für kardiale Ereignisse). Der pharmazeutische Unternehmer stellt die Gesamtereignisraten dar, nicht jedoch die Ergebnisse der einzelnen Komponenten. Aufgrund der fehlenden Darstellung der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes erfolgt keine Bewertung dieses Endpunktes. Somit liegen zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen keine verwertbaren (Langzeit)daten für Dulaglutid (in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin) vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. *Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)* Daten zum Gesundheitszustand wurden mithilfe des EQ-5D VAS (visuelle Analogskala des Euro-Qol-5D Fragebogens) erhoben. Im direkten

[12] Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris, Koronarintervention (koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarintervention).

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleich zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Insulin glargin jeweils in der Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ist daher ein Zusatznutzen von Dulaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin nicht belegt. *Ergänzende Endpunkte* Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 26 stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 - 12 Wochen. Er wurde für die Studie AWARD-4 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Überlegenheit gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[13]. Angaben zum zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte sind beschränkt auf Angaben zu den Zeitpunkten 0, 26 und 52 Wochen. Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten des Behandlung mit Dulaglutid (Mittelwertdifferenz = -0,25; %-KI [-0,42; -0,07], p <0,005). Aus der Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert von < 6,5 bzw. < 7 (zu Woche 52 im 1,5 mg Dulaglutid-Behandlungsarm: 36,7 % bzw. 58,5 % vs. im Insulin glargin-Behandlungsarm: 30,4 % bzw. 49,3 %) ergeben sich keine Hinweise darauf, dass sich die Blutzuckersenkung zwischen dem Dulaglutid-Behandlungsarm und dem Insulin-Behandlungsarm deutlich unter-

[13] EPAR Trulicity, Seite 79, Stand September 2014.

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	scheidet. Des Weiteren wurde eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -3,31; %-KI [-4,17; -2,45]; p <0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. <u>Lebensqualität</u> Für die in der Studie AWARD-4 eingesetzten Erhebungsinstrumente (EQ-5D, APPADL/IW-SP und LBSS) lag keine adäquate Validierung für die Zielpopulation vor. Es liegen in der Studie AWARD-4 somit keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor. <u>Nebenwirkungen</u> *Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE)* Für den Endpunkt SUE (Patienten mit ≥ 1 SUE) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin für den Zeitraum bis Woche 52 (RR= 0,50; 95 %-KI [0,33; 0,77]; p = 0,001). Es traten Ereignisse über alle Organklassen hinweg ohne Häufung in einem Bereich auf. Unter dem Endpunkt SUE wurden auch Hypoglykämien erfasst, es ergibt sich jedoch kein Anzeichen dafür, dass das Ergebnis mit oder ohne Einbeziehung der Ereignisse zu Hypoglykämien unterschiedlich war. Damit ergibt sich insgesamt für den Endpunkt SUE ein geringerer Schaden der Kombination Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin).

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE) Die Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin führt im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin zu einem statistisch signifikant größeren Anteil von Patienten mit Abbruch wegen UE für den Zeitraum bis Woche 52 (31 (10,5 %) vs. 9 (3 %); RR = 3,46; 95 %-KI [1,67; 7,13]; p < 0,001). Unter dem Endpunkt Abbruch wegen UE wurden auch Hypoglykämien erfasst, das Ergebnis bleibt jedoch auch nach Abzug der Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant. Übelkeit und Dyspepsie aus der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* waren die häufigsten Abbruchgründe aufgrund von UE im Dulaglutidarm (jeweils 8 und 3 Patienten) bei einer Gesamtrate von 31 Patienten (10,5 %). Im Kontrollarm waren weder Übelkeit noch Dyspepsie ursächlich für einen Therapieabbruch. Es ergibt sich insgesamt ein größerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) für den Endpunkt Abbruch wegen UE. *Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker ≤ 70 mg/dl)* Für die vorliegende Bewertung wurden die Ergebnisse zu den Endpunkte zu Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik als auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (< 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Für die Endpunkte zu symptomatischen Hypoglykämien mit den Blutzuckergrenzwerten von < 54 md/dl sowie von ≤ 70 mg/dl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Zeitraum bis Woche 52. Es kann daher weder von einem größeren oder

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) ausgegangen werden. *Schwere Hypoglykämien* In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA)[14], das Kriterium der Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Für diesen Endpunkt lagen somit keine verwertbaren Daten vor. *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts,* Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zeigt sich im direkten Vergleich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Unter Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin traten bei 142 (80,3 %) Patienten ein den Gastrointestinaltrakt betreffendes Ereignis auf gegenüber 54 betroffene Patienten (18,2 %) unter Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro (RR = 2,64; 95 %-KI [2,02; 3,45]; p = < 0,001). Es ergibt sich somit ein größerer Schaden von Dulaglutid + In-

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sulin lispro im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Inulins glargin + Inslin lipro, jeweils in Kombination mit oder ohne Metformin. *Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Appetitlosigkeit und Erbrechen* Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Dyspepsie sowie Erbrechen* berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit (RR = 7,63; 95 %-KI [4,02; 14,45]; p < 0,001), Diarrhö (RR = 2,79 [1,67; 4,66]; p = < 0,001), Erbrechen (RR = 7,22 [2,88; 18,15]; p < 0,001), Dyspepsie (RR = 27,09 [3,71; 198,07]; p < 0,001) sowie Appetitlosigkeit (RR = 55,19 [3,38; 900,51]; p = 0,001) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem langwirksamen Insulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin jeweils in der Kombination mit oder ohne Metformin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-4 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt[14]. Gemäß der Angaben im öffentlichen Bewertungsbericht der EMA ist studienübergreifend die Inzidenz für „Erbrechen“ nach der ersten Gabe der Studienmedikation am höchsten und erreicht nach einigen Gaben einen „Steady-State“ mit einer mediane Wahrscheinlichkeit für Erbrechen (pro Stunde) von ca. 1% sowie einer medianen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Übelkeit pro Stunde von ca. 2%[18]. Auch gemäß Fachinformation waren die Ereignisse typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich wäh-

[14] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBDD_Studienbericht, Zeitpunkt 52 Wochen.

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rend der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant. In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse währen der ersten 2 - 3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab[19]. Daten zur Dauer der nicht schwerwiegenden unerwünschten gastrointestinalen Ereignisse liegen für die Studie AWARD-4 nicht vor. Für den Endpunkt Erbrechen zeigt sich zudem ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest $p = 0,034$). Während bei Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten einer Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vorliegt ist bei Patienten ≥ 65 Jahre der Effekt gleichgerichtet, die Anteile von Patienten mit Erbrechen unterscheiden sich jedoch nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsarmen. Es ergibt sich ein größerer Schaden von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin für die Patientengruppe < 65 Jahre, nicht jedoch für die Patientengruppen ≥ 65 Jahre. *Pankreatitis* Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdominaler Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (Clinical Event Classification (CEC) Group) beurteilt und adjudiziert. In keinen der beiden relevanten Behandlungsarmen traten Pankreatitiden auf. Ein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleich zur Vergleichstherapie Insulin Glargin + Insulin lispro jeweils in der Kombination mit oder ohne Metformin lässt sich nicht ableiten *Reaktionen an der Injektionsstelle* Reaktionen an der Injektionsstelle wurden als weitere spezifische Nebenwirkungen erhoben. Diese wurden mithilfe von mehreren MedDRA-Terms klassifiziert und beinhalteten (lokale) Ereignisse, die mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder, die von den Prüfärzten als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz. Es treten keine Behandlungsunterschiede zwischen der den relevanten Behandlungsarmen auf. Ein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zur Vergleichstherapie Insulin Glargin + Insulin lispro jeweils in der Kombination mit oder ohne Metformin lässt sich nicht ableiten. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich ein geringer Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin in Kombination mit Metformin. Dieser ist begründet in der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen. Dem gegenüber steht zwar ein größerer Schaden hinsichtlich der Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie der gastrointestinalen Nebenwirkungen, welcher jedoch nach Abwägung der jeweiligen klinischen Relevanz eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht rechtfertigt. Fazit:

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen verbleiben ein positiver und mehrere negative Effekte für Dulaglutid. In der Abwägung stellen die negativen Effekte für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie und Appetitlosigkeit den Vorteil von Dulaglutid bei den SUE nicht gänzlich infrage. Dennoch führen sie zu einer Abschwächung des Vorteils, sodass sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen von Dulaglutid + einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin ergibt. **<u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>** Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie Anhaltspunkt eingeordnet. Da zur Herleitung eines Zusatznutzen von Dulaglutid in der Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Insulin) vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse einer einzelnen randomisierten kontrollierte Studie (AWARD-4) vorgelegt wurde, ist eine Einordnung in der Kategorie „Beleg“ nicht gerechtfertigt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie AWARD-4 als niedrig eingestuft. Auf Ebene der Endpunkte führt die mangelnde Verblindung der Prüfintervention vs. der aktiven Vergleichssubstanz bei subjektiv berichteten Endpunkten zu einem als hoch eingestuftes Verzerrungspotenzial. Entsprechend wurde für folgende Endpunkte das Verzerrungspotenzial abweichend von der Einschätzung des pharmazeutischen Unterneh-

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mers als hoch eingeschätzt: EQ-5D-VAS, Abbruch wegen UE, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker ≤ 70 mg/dl), Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Pankreatitis, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (auf Basis der SOC-Gesamtrate), Dyspepsie und Reaktionen an der Injektionsstelle. Bei dem Endpunkt SUE handelt es sich demgegenüber um einen Endpunkt mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen. Für die Aussagesicherheit für die Ergebnisse zu diesen Endpunkt kann somit von einem Hinweis auf einen geringeren Schaden unter der Behandlung von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin ausgegangen werden. Hinsichtlich der Interpretation der Daten zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen ist festzustellen, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbunden sind. Es ist daher fraglich, inwieweit einzelne Symptome getrennt voneinander und als eine jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können bzw. es zu einer Überschätzung des durch Dulaglutid verursachten Schadens kommt. In Bezug auf die unter einer Behandlung mit Dulaglutid auftretenden spezifischen Nebenwirkungen in Form von Ereignissen, die den Gastrointestinaltrakt betreffen, ist zudem anzumerken, dass sich diese auch als Abbruchgründe im Endpunkt *Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)* wiederfinden und es somit zu einer doppelten Betrachtung und damit ggf. zu einer Überschätzung von Schadensaspekten in der Kategorie Nebenwirkungen kommt.

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Detaillierte Angaben zum zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte während der Studie liegen nicht vor. Es sind lediglich Angaben zu den Zeitpunkten 0, 26 und 52 Wochen vorhanden. Aus der Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert von < 6,5 bzw. < 7 (zu Woche 52 im 1,5 mg Dulaglutid-Behandlungsarm: 36,7 % bzw. 58,5 % vs. im Insulin glargin-Behandlungsarm: 30,4 % bzw. 49,3 %) ergeben sich jedoch keine Hinweise darauf, dass sich die Blutzuckersenkung zwischen dem Dulaglutid-Behandlungsarm und dem Insulin-Behandlungsarm deutlich unterscheidet. Es ist somit nicht von einer eingeschränkten Interpretierbarkeit der Studienergebnisse (beispielsweise für den Endpunkt Hypoglykämie) auszugehen. In der Abwägung der Effekte unter einer Behandlung mit Dulaglutid für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird der Hinweis auf einen geringeren Schaden in der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt SUE durch die Anhaltspunkte für einen größeren Schaden bei insgesamt sieben Endpunkten der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen abgeschwächt. Die für die Endpunkte *Abbruch wegen UE*, *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie* und *Appetitlosigkeit* vorliegenden Nachteile stellen den Vorteil von Dulaglutid bei den SUE jedoch nicht gänzlich in Frage. In der Gesamtbetrachtung weist die Studie AWARD-4 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene in Verbindung mit einem zumeist hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aufgrund mangelnder Verblindung der Prüfintervention vs. der aktiven Vergleichssubstanz auf. Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, die sich insbesondere hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen ergeben könnten, rechtfertigen eine Herabstufung der Aussagesicher-

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	heit auf einen Anhaltspunkt, so dass hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird. **Fazit:** Für die Behandlung erwachsener Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung liegt in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Humaninsulin vor. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Dulaglutid (in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Vor dem Hintergrund der fehlenden Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten und zur Sicherheit sowie der Abschwächung des Vorteils bei der Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen durch als kontrollierbar und behandelbar eingestuften gastrointestinalen nicht schwere Nebenwirkungen kann insgesamt nicht von einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ausgegangen werden. Eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen ist daher nicht gerechtfertigt. Für die Kombination von Dulaglutid in Kombination mit Insulin außer der ausschließlichen Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin (mit

Stellungnehmer: Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	oder ohne orales Antidiabetikum) legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor.
Zusammenfassend halten es die Unterzeichner für angebracht, Dulaglutid einen größeren Zusatznutzen zuzuerkennen als in der Nutzenbewertung des IQWiG geschehen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Dossier zur Nutzenbewertung Dulaglutid. Modul 4A.

2. Hemmingsen, B., et al., Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. CMAJ Open, 2014. 2(3): p. E162-75.

3. 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.

4. 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.

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

6. 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.

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

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

9. 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.

10. 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.

11. Fachinformation Trulicity. Stand: November 2014

12. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Version 4, August 2013, zuletzt geändert: November 2014. Verfügbar unter http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Therapie_DM2_lang_Aug_13_geae_Nov_2014.pdf

13. Dossier zur Nutzenbwertung Dulaglutid. Modul 4C.

5.5 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft

Datum	18.05.2015
Stellungnahme zu	Dulaglutid/ Trulicity®
Stellungnahme von	Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) teilt insofern die Einschätzung des IQWiG für die Therapiekombination von Dulaglutid mit kurzwirksamem Insulin, die sich vor allem aus der Studie AWARD-4 ergibt (2,3), dass sie ebenfalls einen Zusatznutzen sieht. Die DDG geht jedoch darüber hinaus und sieht hier nicht nur einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, sondern konstatiert einen eindeutigen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund der signifikant günstigeren Hypoglykämierate unter der Standarddosis von Dulaglutid im Vergleich zum Studienarm mit Insulin Glargin.	Für die Kombination von Dulaglutid mit kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Humaninsulin wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie H9X-MC-GBDD (AWARD-4, im Folgenden AWARD-4 genannt) vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer definiert abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, kann die Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Bei der Studie AWARD-4 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kontrollierte Zulassungsstudie (Phase III) mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen. Die Studie war doppelblind für die unterschiedlichen Dosierungen der Prüfintervention und offen für die Vergleichsintervention. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer optimierten und stabilen Insulindosierung bei einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit einer oralen antidiabetischen Therapie zusammen mit Diät und Bewegung eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen. Gemäß den Einschlusskriterien wurden in die Studie AWARD-4 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % eingeschlossen. Der mittlere HbA1c-Ausgangswert lag zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen bei 8,5 % und bei etwa 55 % der Patienten unter 8,5 %. Es wurden 884 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert 3 Behandlungsarmen zugeteilt: Die Patienten erhielten entweder Dulaglutid 0,75 mg wöchentlich (293 Patienten), Dulaglutid 1,5 mg wöchentlich (295 Patienten) oder das langwirksame Insulin-Analogon Insulin glargin (296 Patienten), jeweils in Kombination mit dem kurzwirksamen Insulin lispro (Bolusinsulin) mit oder ohne Metformin (≥ 1500 mg/Tag). Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin wurden die Ergebnisse des Dulaglutidarms mit der Dosierung von 1,5 mg/Woche herangezogen, da es sich gemäß Fachinformation um die empfohlene Wochendosis handelt. Die Studie umfasste nach der Screeningphase eine 9-wöchige Einleitungsphase, eine 52-wöchige Behandlungsphase und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nach 26 Wochen. Im Studienverlauf wurde die Insulintherapie mit Insulin glargin und Insulin lispro nach definierten Algorithmen optimiert. Die Anpassung der Insulin glargin-Dosis erfolgte basierend auf den 3 vorangegangenen Nüchternplasmaglukosewerten, wobei ein Zielwert zwischen 71 und 99 mg/dl angestrebt wurde. Die Anpassungen der Insulin lispro-Dosis für die Gabe vor dem Frühstück, dem Mittagessen und dem Abendessen erfolgte (für alle Behandlungsgruppen gleich) ebenfalls nach einem präspezifizierten Algorithmus, auf Basis der 3 letzten Nüchternplasmaglukosewerte vor dem Mittagessen, dem Abendessen und vor dem Zubettgehen. Die Zielwerte lagen hierbei zwischen 71 und 100 mg/dl (vor dem Mittagessen, dem Abendessen) bzw. zwischen 71 und 130 mg/dl (vor dem Zubettgehen). Somit wurde in beiden Behandlungsarmen eine zielwertgerichtete Insulintherapie mit dem Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung durchgeführt. **<u>Ausmaß des Zusatznutzens</u>** Zu den Ergebnissen der Studie AWARD-4: Für die in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte lagen teilweise Auswertungen zu mehreren Zeiträumen vor. Für die vorliegende Bewertung wurde für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum (auch nach Gabe der Notfallmedikation) herangezogen, sodass für die meisten Endpunkte Auswertungen zum Zeitpunkt 52 Wochen in die Bewertung eingehen.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Mortalität und Morbidität</u> *Mortalität* Die Studie AWARD-4 war nicht prospektiv darauf ausgelegt, Unterschiede der Mortalität zu erfassen. Dies zeigt sich an der Fallzahlplanung, der kurzen Studiendauer, der kurzen Nachbeobachtungszeit von 4 Wochen und der geringen Ereignisrate. Todesfälle wurden nur als Sicherheitsendpunkte erfasst. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee. In der Studie AWARD-4 traten insgesamt ein Todesfall unter Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin und drei Todesfälle unter Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt. *Morbidität* *Kardiovaskuläre Morbidität* Der Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität wurde vom pharmazeutischen Unternehmer operationalisiert als Anzahl der Patienten mit mindestens

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einem adjudizierten kardiovaskulären Ereignis, zusammengesetzt aus tödlichen kardiovaskulären und nicht-tödlichen[1] kardiovaskulären Ereignissen (SOC für kardiale Ereignisse). Der pharmazeutische Unternehmer stellt die Gesamtereignisraten dar, nicht jedoch die Ergebnisse der einzelnen Komponenten. Aufgrund der fehlenden Darstellung der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes erfolgt keine Bewertung dieses Endpunktes. Somit liegen zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen keine verwertbaren (Langzeit)daten für Dulaglutid (in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin) vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. *Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)* Daten zum Gesundheitszustand wurden mithilfe des EQ-5D VAS (visuelle Analogskala des Euro-Qol-5D Fragebogens) erhoben. Im direkten Vergleich zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Insulin glargin jeweils in der Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ist daher ein Zusatznutzen von Dulaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin nicht belegt.

[1] Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris, Koronarintervention (koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarintervention).

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergänzende Endpunkte Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 26 stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 - 12 Wochen. Er wurde für die Studie AWARD-4 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Überlegenheit gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[2]. Angaben zum zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte sind beschränkt auf Angaben zu den Zeitpunkten 0, 26 und 52 Wochen. Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten des Behandlung mit Dulaglutid (Mittelwertdifferenz = -0,25; %-KI [-0,42; -0,07], p <0,005). Aus der Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert von < 6,5 bzw. < 7 (zu Woche 52 im 1,5 mg Dulaglutid-Behandlungsarm: 36,7 % bzw. 58,5 % vs. im Insulin glargin-Behandlungsarm: 30,4 % bzw. 49,3 %) ergeben sich keine Hinweise darauf, dass sich die Blutzuckersenkung zwischen dem Dulaglutid-Behandlungsarm und dem Insulin-Behandlungsarm deutlich unterscheidet. Des Weiteren wurde eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -3,31; %-KI [-4,17; -2,45]; p <0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw.

[2] EPAR Trulicity, Seite 79, Stand September 2014.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. <u>Lebensqualität</u> Für die in der Studie AWARD-4 eingesetzten Erhebungsinstrumente (EQ-5D, APPADL/IW-SP und LBSS) lag keine adäquate Validierung für die Zielpopulation vor. Es liegen in der Studie AWARD-4 somit keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor. <u>Nebenwirkungen</u> *Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE)* Für den Endpunkt SUE (Patienten mit ≥ 1 SUE) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin für den Zeitraum bis Woche 52 (RR= 0,50; 95 %-KI [0,33; 0,77]; p = 0,001). Es traten Ereignisse über alle Organklassen hinweg ohne Häufung in einem Bereich auf. Unter dem Endpunkt SUE wurden auch Hypoglykämien erfasst, es ergibt sich jedoch kein Anzeichen dafür, dass das Ergebnis mit oder ohne Einbeziehung der Ereignisse zu Hypoglykämien unterschiedlich war. Damit ergibt sich insgesamt für den Endpunkt SUE ein geringerer Schaden der Kombination Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin).

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE) Die Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin führt im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin zu einem statistisch signifikant größeren Anteil von Patienten mit Abbruch wegen UE für den Zeitraum bis Woche 52 (31 (10,5 %) vs. 9 (3 %); RR = 3,46; 95 %-KI [1,67; 7,13]; p < 0,001). Unter dem Endpunkt Abbruch wegen UE wurden auch Hypoglykämien erfasst, das Ergebnis bleibt jedoch auch nach Abzug der Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant. Übelkeit und Dyspepsie aus der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* waren die häufigsten Abbruchgründe aufgrund von UE im Dulaglutidarm (jeweils 8 und 3 Patienten) bei einer Gesamtrate von 31 Patienten (10,5 %). Im Kontrollarm waren weder Übelkeit noch Dyspepsie ursächlich für einen Therapieabbruch. Es ergibt sich insgesamt ein größerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) für den Endpunkt Abbruch wegen UE. *Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker ≤ 70 mg/dl)* Für die vorliegende Bewertung wurden die Ergebnisse zu den Endpunkte zu Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik als auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (< 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Für die Endpunkte zu symptomatischen Hypoglykämien mit den Blutzuckergrenzwerten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von < 54 md/dl sowie von ≤ 70 mg/dl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Zeitraum bis Woche 52. Es kann daher weder von einem größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) ausgegangen werden. *Schwere Hypoglykämien* In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA)[14], das Kriterium der Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Für diesen Endpunkt lagen somit keine verwertbaren Daten vor. *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts,* Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zeigt sich im direkten Vergleich ein statistisch signifikanter Behandlungsun-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	terschied zwischen den Behandlungsgruppen. Unter Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin traten bei 142 (80,3 %) Patienten ein den Gastrointestinaltrakt betreffendes Ereignis auf gegenüber 54 betroffene Patienten (18,2 %) unter Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro (RR = 2,64; 95 %-KI [2,02; 3,45]; p = < 0,001). Es ergibt sich somit ein größerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Inulins glargin + Inslin lipro, jeweils in Kombination mit oder ohne Metformin. *Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Appetitlosigkeit und Erbrechen* Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Dyspepsie sowie Erbrechen* berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit (RR = 7,63; 95 %-KI [4,02; 14,45]; p < 0,001), Diarrhö (RR = 2,79 [1,67; 4,66]; p = < 0,001), Erbrechen (RR = 7,22 [2,88; 18,15]; p < 0,001), Dyspepsie (RR = 27,09 [3,71; 198,07]; p < 0,001) sowie Appetitlosigkeit (RR = 55,19 [3,38; 900,51]; p = 0,001) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem langwirksamen Insulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin jeweils in der Kombination mit oder ohne Metformin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-4 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt[3].

[3] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBDD_Studienbericht, Zeitpunkt 52 Wochen.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gemäß der Angaben im öffentlichen Bewertungsbericht der EMA ist studienübergreifend die Inzidenz für „Erbrechen“ nach der ersten Gabe der Studienmedikation am höchsten und erreicht nach einigen Gaben einen „Steady-State“ mit einer mediane Wahrscheinlichkeit für Erbrechen (pro Stunde) von ca. 1% sowie einer medianen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Übelkeit pro Stunde von ca. 2%[18]. Auch gemäß Fachinformation waren die Ereignisse typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant. In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse währen der ersten 2 - 3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab[19]. Daten zur Dauer der nicht schwerwiegenden unerwünschten gastrointestinalen Ereignisse liegen für die Studie AWARD-4 nicht vor. Für den Endpunkt Erbrechen zeigt sich zudem ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest $p = 0,034$). Während bei Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten einer Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vorliegt ist bei Patienten ≥ 65 Jahre der Effekt gleichgerichtet, die Anteile von Patienten mit Erbrechen unterscheiden sich jedoch nicht statistisch signifikant zwischen den beiden

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlungsarmen. Es ergibt sich ein größerer Schaden von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin für die Patientengruppe < 65 Jahre, nicht jedoch für die Patientengruppen ≥ 65 Jahre. *Pankreatitis* Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdominaler Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (Clinical Event Classification (CEC) Group) beurteilt und adjudiziert. In keinen der beiden relevanten Behandlungsarmen traten Pankreatitiden auf. Ein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zur Vergleichstherapie Insulin Glargin + Insulin lispro jeweils in der Kombination mit oder ohne Metformin lässt sich nicht ableiten *Reaktionen an der Injektionsstelle* Reaktionen an der Injektionsstelle wurden als weitere spezifische Nebenwirkungen erhoben. Diese wurden mithilfe von mehreren MedDRA-Terms klassifiziert und beinhalteten (lokale) Ereignisse, die mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder, die von den Prüfärzten als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz. Es treten keine Behandlungsunterschiede zwischen der den relevanten Behandlungsarmen auf. Ein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zur Vergleichstherapie Insulin Glargin + Insulin lispro jeweils in der Kombinati-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	on mit oder ohne Metformin lässt sich nicht ableiten. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich ein geringer Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin in Kombination mit Metformin. Dieser ist begründet in der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen. Dem gegenüber steht zwar ein größerer Schaden hinsichtlich der Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie der gastrointestinalen Nebenwirkungen, welcher jedoch nach Abwägung der jeweiligen klinischen Relevanz eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht rechtfertigt. Fazit: In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen verbleiben ein positiver und mehrere negative Effekte für Dulaglutid. In der Abwägung stellen die negativen Effekte für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie und Appetitlosigkeit den Vorteil von Dulaglutid bei den SUE nicht gänzlich infrage. Dennoch führen sie zu einer Abschwächung des Vorteils, sodass sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen von Dulaglutid + einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichsthera-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pie Metformin + Humaninsulin ergibt. **<u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>** Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie Anhaltspunkt eingeordnet. Da zur Herleitung eines Zusatznutzen von Dulaglutid in der Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Insulin) vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse einer einzelnen randomisierten kontrollierte Studie (AWARD-4) vorgelegt wurde, ist eine Einordnung in der Kategorie „Beleg“ nicht gerechtfertigt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie AWARD-4 als niedrig eingestuft. Auf Ebene der Endpunkte führt die mangelnde Verblindung der Prüfintervention vs. der aktiven Vergleichssubstanz bei subjektiv berichteten Endpunkten zu einem als hoch eingestuftes Verzerrungspotenzial. Entsprechend wurde für folgende Endpunkte das Verzerrungspotenzial abweichend von der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers als hoch eingeschätzt: EQ-5D-VAS, Abbruch wegen UE, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker ≤ 70 mg/dl), Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Pankreatitis, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (auf Basis der SOC-Gesamtrate), Dyspepsie und Reaktionen an der Injektionsstelle. Bei dem Endpunkt SUE handelt es sich demgegenüber um einen End-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	punkt mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen. Für die Aussagesicherheit für die Ergebnisse zu diesen Endpunkt kann somit von einem Hinweis auf einen geringeren Schaden unter der Behandlung von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin ausgegangen werden. Hinsichtlich der Interpretation der Daten zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen ist festzustellen, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbunden sind. Es ist daher fraglich, inwieweit einzelne Symptome getrennt voneinander und als eine jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können bzw. es zu einer Überschätzung des durch Dulaglutid verursachten Schadens kommt. In Bezug auf die unter einer Behandlung mit Dulaglutid auftretenden spezifischen Nebenwirkungen in Form von Ereignissen, die den Gastrointestinaltrakt betreffen, ist zudem anzumerken, dass sich diese auch als Abbruchgründe im Endpunkt *Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)* wiederfinden und es somit zu einer doppelten Betrachtung und damit ggf. zu einer Überschätzung von Schadensaspekten in der Kategorie Nebenwirkungen kommt. Detaillierte Angaben zum zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte während der Studie liegen nicht vor. Es sind lediglich Angaben zu den Zeitpunkten 0, 26 und 52 Wochen vorhanden. Aus der Anzahl der Patienten mit

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einem HbA1c-Wert von < 6,5 bzw. < 7 (zu Woche 52 im 1,5 mg Dulaglutid-Behandlungsarm: 36,7 % bzw. 58,5 % vs. im Insulin glargin-Behandlungsarm: 30,4 % bzw. 49,3 %) ergeben sich jedoch keine Hinweise darauf, dass sich die Blutzuckersenkung zwischen dem Dulaglutid-Behandlungsarm und dem Insulin-Behandlungsarm deutlich unterscheidet. Es ist somit nicht von einer eingeschränkten Interpretierbarkeit der Studienergebnisse (beispielsweise für den Endpunkt Hypoglykämie) auszugehen. In der Abwägung der Effekte unter einer Behandlung mit Dulaglutid für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird der Hinweis auf einen geringeren Schaden in der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt SUE durch die Anhaltspunkte für einen größeren Schaden bei insgesamt sieben Endpunkten der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen abgeschwächt. Die für die Endpunkte *Abbruch wegen UE*, *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie* und *Appetitlosigkeit* vorliegenden Nachteile stellen den Vorteil von Dulaglutid bei den SUE jedoch nicht gänzlich in Frage. In der Gesamtbetrachtung weist die Studie AWARD-4 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene in Verbindung mit einem zumeist hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aufgrund mangelnder Verblindung der Prüfintervention vs. der aktiven Vergleichssubstanz auf. Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, die sich insbesondere hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen ergeben könnten, rechtfertigen eine Herabstufung der Aussagesicher-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	heit auf einen Anhaltspunkt, so dass hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird. **Fazit:** Für die Behandlung erwachsener Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung liegt in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Humaninsulin vor. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Dulaglutid (in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Vor dem Hintergrund der fehlenden Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten und zur Sicherheit sowie der Abschwächung des Vorteils bei der Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen durch als kontrollierbar und behandelbar eingestuften gastrointestinalen nicht schwere Nebenwirkungen kann insgesamt nicht von einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ausgegangen werden. Eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen ist daher nicht gerechtfertigt. Für die Kombination von Dulaglutid in Kombination mit Insulin

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	außer der ausschließlichen Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor.
In der wichtigsten und häufigsten Indikation (Dulaglutid plus Metformin oder Dulaglutid plus anderes orales Antidiabetikum – Fragestellung B in der IQWiG Nutzenbewertung) sowie der Kombination von Dulaglutid mit zwei oralen Antidiabetika (Fragestellung C in der IQWiG Nutzenbewertung) sieht die DDG – anders als das IQWiG – ebenfalls einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Für die Zweifachkombination von Dulaglutid mit Metformin, wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, liegt kein Zusatznutzen vor. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer vier indirekte Vergleiche vorgelegt. - Indirekter Vergleich I (Studien H9X-MC-GBCF (AWARD-5, im Folgenden AWARD-5 genannt, Dulaglutid + Metformin) und Arechavaleta 2011 (Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin) - Indirekter Vergleich II (Studien H9X-MC-GBDE (AWARD-6, im Folgenden AWARD-6 genannt, Dulaglutid + Metformin) und LEAD-2 (Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Liraglutid + Metformin) - Indirekter Vergleich III (Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und Nauck 2007/Seck 2010 (Glipizid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin)

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Indirekter Vergleich IV (Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und GLP 112753 (HARMONY 3, im Folgenden HARMONY 3 genannt, Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin) **Indirekte Vergleiche I, II und III** Der indirekte Vergleich zwischen der Studien AWARD-5 und Arechavaleta 2011 (30 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da zum einen die Daten zu den Nebenwirkungen unvollständig waren und damit keine sachgerechte Gesamtaussage zum Zusatznutzen möglich ist. Zum anderen waren die Studienpopulationen der beiden Studien nicht hinreichend ähnlich. Gemäß der Einschlusskriterien in der Studie AWARD-5 sollte der HbA1c-Ausgangswert zwischen 7 und 9,5 % und in der Studie Arechavaleta 2011 zwischen 6,5 und 9,0 % liegen. Auch nach einer vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Sensitivitätsanalyse für die Studie AWARD-5 mit dem Ziel die Patientenpopulation hinsichtlich des HbA1c-Wertes an die Population der Studie Arechavaleta 2011 anzugleichen, bleiben relevante Unterschiede im mittleren HbA1c-Ausgangswert zwischen den Patientenpopulationen der betreffenden Behandlungsarme bestehen. Entsprechend lag der mittlere HbA1c-Ausgangswert in der Studie AWARD-5 mit 7,8 % oberhalb des Wertes in der Studie Arechavaleta 2011 (7,5 %). Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-6 und LEAD-2 (26 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da einerseits die Populationen der jeweiligen Studien in Bezug auf den Ausgangs-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	HbA1c-Wert nicht hinreichend ähnlich (Abweichung von 0,3 % zwischen den betreffenden Studienarmen) waren und andererseits auch die Senkung der HbA1c-Werte in den jeweiligen Liraglutidarmen der beiden Studien nicht vergleichbar war (Unterschied von 0,44 %). Weiterhin war in der Studie LEAD-2 nicht sichergestellt, dass die Patienten die für sie maximal tolerierbare Metformindosis erhalten hatten, da die tägliche Metformindosis nur bis maximal 2000 mg auftitriert werden konnte, so dass nicht für alle Patienten davon ausgegangen werden kann, dass diese tatsächlich das Einschlusskriterium „wenn Metformin alleine den Blutzucker nicht ausreichend senkt“ erfüllen. Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 (104 Wochen) wurde zunächst als ungeeignet für die Nutzenbewertung eingestuft, da aufgrund einer bestehenden Unvollständigkeit der Daten zu den Nebenwirkungen keine sachgerechte Gesamtaussage zum Zusatznutzen möglich ist. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten für den indirekten Vergleich III eingereicht. Auch nach Betrachtung der Gesamtheit der vorliegenden Daten ist der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 für die Ableitung des Zusatznutzens von Dulaglutid nicht geeignet, da die Studienpopulationen der beiden Studien nicht hinreichend ähnlich sind. Die Studie AWARD-5 schließt Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 7,0 % und 9,5 % ein, die Studie Nauck 2007/Seck 2010 Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 6,5 % und 10 % ein. Es bestehen zudem relevante Unterschiede im mittleren HbA1c-Ausgangswert: Bei Patienten der AWARD-5 Studie liegen die HbA1c-Ausgangswerte im

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mittel bei 8,15 %, bei Patienten der Nauck 2007/Seck 2010-Studie bei 7,65 %. Die eingeschlossenen Patientenpopulationen sind daher insgesamt nicht ausreichend ähnlich. Die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Sensitivitätsanalyse auf Basis einer Anpassung der Einschlusskriterien der AWARD-5-Studie an die der Studie Nauck 2007/Seck 2010 kann keine ausreichende Ähnlichkeit der Populationen herstellen. **Indirekter Vergleich IV** AWARD-5 (Dulaglutid-Studie) Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie (Phase II/III) zum Vergleich von Dulaglutid und Sitagliptin jeweils in der Kombination mit Metformin, die in zwei Stadien unterteilt war. Stadium I diente der Dosisfindung, im Stadium II wurden zwei Behandlungsarme ausgewählt und fortgeführt. Dies waren die Dosierungen 0,75 mg 1 x wöchentlich bzw. 1,5 mg Dulaglutid 1 x wöchentlich. Die Auswahl erfolgte anhand eines prädefinierten Clinical utility index (CUI), in den die Veränderungen vom HbA1c-Ausgangswert, des Gewichts, des Pulses und des diastolischen Blutdrucks eingingen. In Stadium II der Studie wurden 972 Patienten im Verhältnis 2:2:2:1 in die ausgewählten Behandlungsarme Dulaglutid (0,75 mg/Woche), Dulaglutid (1,5 mg/Woche), Sitagliptin und Placebo (nach 26 Wochen[4]

[4] Ausgehend vom Beginn der Studie mit Stadium I.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gefolgt von Sitagliptin) (jeweils in Kombination mit Metformin) randomisiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind 2 der 4 Behandlungsarme relevant (1,5 mg/Woche Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Sitagliptin in Kombination mit Metformin). In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die Metformin oder ein anderes orales Antidiabetikum in der Monotherapie oder eine Kombinationstherapie von Metformin mit einem anderen oralen Antidiabetika erhalten hatten und unter dieser Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten (HbA1c-Wert ≥ 7 % und ≤ 9,5 % zu Beginn der Run-in-Phase). 88,2 % bzw. 86,3 % (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) der Patienten in dieser Studie bekamen bei Studieneinschluss Metformin (als Mono- oder Zweifachkombination). Zudem waren auch Patienten ohne Vorbehandlung mit unzureichender Blutzuckerkontrolle, definiert als HbA1c-Wert ≥ 8 % und ≤ 9,5 % zu Beginn der Run-in-Phase eingeschlossen (Anteil unter 10 %). Die Studie umfasste nach dem Screening eine Lead-in-Phase mit einer Dauer von bis zu 11 Wochen, eine 104-wöchige Behandlungsphase (Stadium I und II) und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase. Die Patienten mussten vor Randomisierung mindestens 6 Wochen eine stabile Metformin-Dosis von ≥ 1500 mg/Tag erhalten haben, ggf. zusätzliche orale Antidiabetika wurden in der Lead-in-Phase abgesetzt. Die Studie AWARD-5 war darauf ausgelegt, eine Patientenpopulation einzuschließen, die trotz Monotherapie mit Metformin mit einer Dosis ≥ 1500 mg täglich eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweist. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Patienten weitgehend der Zielpopulation des oben genannten Anwendungsgebietes von Dulaglu-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tid in der Zweifachkombination mit Metformin entsprechen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 Behandlungswochen. Die Patienten erhielten je nach Behandlungsarm 1,5 mg/Woche Dulaglutid oder 100 mg/Tag Sitagliptin (sowie zusätzlich jeweils ≥ 1500 mg/Tag Metformin). Eine bedarfsabhängige Eskalation der Studienmedikation war nicht vorgesehen. Eine Notfallmedikation war in dieser Studie nicht erlaubt. Bei persistierenden Hypergly-kämien mit Blutglukosewerten über prädefinierten Grenzwerten mussten die Patienten die Studie abbrechen. HARMONY 3 (Glimepirid-Studie) Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte doppelblinde vierarmige Zulassungsstudie (Phase III) von Albiglutid mit einer Behandlungsphase von insgesamt 156 Wochen. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag über mindestens 8 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Wert ≥ 7% und ≤ 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

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	104 erreicht hatten. Es wurden insgesamt 1049 Patienten im Verhältnis 3:3:3:1 in die 4 Behandlungsarme Albiglutid + Metformin, Glimepirid + Metformin, Sitagliptin + Metformin und Placebo + Metformin randomisiert. In den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarmen wurden 317 Patienten mit Glimepirid in Kombination mit Metformin sowie 313 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 104 Wochen. Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit einer fixen Dosis von 100 mg/Tag Sitagliptin oder eine Dosis von 2 mg/Tag Glimepirid behandelt, die ab Woche 4 maskiert auf 4 mg/Tag erhöht werden konnte. Insgesamt haben 57 % der Patienten im Glimepiridarm im Verlauf der Studie eine Dosiserhöhung erhalten. Diese Dosiserhöhung erfolgte im Mittel nach 41,6 Wochen[5]. In den beiden Behandlungsarmen Sitagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin zeigt sich insgesamt ein weitgehend einheitliches Bild der HbA1c-Verläufe. Die maximale Differenz im HbA1c-Wert zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt bei ca. 0,2 Prozentpunkten.

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

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine hyperglykämische Notfallmedikation war nach Wahl des Prüfarztes zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. Patienten, die eine Dosiserhöhung der Studienmedikation erhalten hatten, mussten diese höhere Dosis für mindestens 4 Wochen erhalten haben, bevor eine hyperglykämische Notfallmedikation eingesetzt werden konnte. *Ähnlichkeit der Studien* In beiden Studien (AWARD-5 (Dulaglutid-Studie) und HARMONY 3 (Glimepirid-Studie)) entsprechen die Patienten weitgehend der Zielpopulation (unzureichende Blutzuckereinstellung trotz einer Monotherapie mit Metformin (≥ 1500 mg/Tag)). Hinsichtlich der Charakteristika Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, HbA1c-Wert zu Studienbeginn (~8,1 % in allen Behandlungsarmen) und BMI besteht weder zwischen den Studien noch zwischen den einzelnen Armen der jeweiligen Studien ein relevanter Unterschied. Das mittlere Gewicht der Patienten in der Studie AWARD-5 war mit 86,7 bzw. 86,0 kg (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) etwas niedriger als in der Studie HARMONY 3 (90,3 bzw. 91,8 kg im Sitagliptin- bzw. Glimepiridarm). Da keine maßgeblichen Unterschiede hinsichtlich der Studienpopulation zwischen den Studienpopulation aus den vorliegenden Daten hervorgehen, kann von einer hinreichenden Ähnlichkeit für einen adjustierten indirekten Vergleich ausgegangen werden. Ein Vergleich der HbA1c-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin (AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (HARMONY 3) zeigt bei ver-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine stärke Reduktion des HbA1c-Wertes in den ersten drei Monaten der Behandlung mit Dulaglutid als unter einer Behandlung mit Glimepirid. Somit führt das eingesetzte Glimepirid-Regime wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten unter Glimepirid. Die Vergleichbarkeit des Brückenkomparators (Sitagliptin + Metformin) wird für die vorliegenden Studien als ausreichend angesehen, da zum einen die Dosierung identisch war (100 mg/Tag Sitagliptin in Kombination mit ≥ 1500 mg/Tag Metformin.) und zum anderen eine vergleichbaren Senkung des HbA1c-Wertes in den Sitagliptinarmen beider Studien beobachtet wurde. Insgesamt werden die beiden Studien AWARD-5 und HARMONY 3 als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen. **<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>** Zu den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher[6] <u>Mortalität und Morbidität</u>

[6] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mortalität Die Gesamtmortalität wurde in den Studien nicht als eigener Endpunkt erhoben, aber im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee. In der Studie AWARD-5 traten insgesamt ein Todesfall unter Dulaglutid + Metformin auf. In der HARMONY 3 Studien traten insgesamt drei Todesfälle unter Glimepirid + Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt. *Morbidität* Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität lagen keine für einen direkten oder indirekten Vergleich verwertbaren Daten für Dulaglutid (in Kombination mit Metformin) vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. *Ergänzende Endpunkte* Der in beiden Studien gewählte primäre Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 - 12 Wochen. Er wurde sowohl für die Studie AWARD-5 als auch für die Studie HARMONY 3 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Ein Vergleich der HbA1c-Werte unter Dulaglutid + Metformin (AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine stärkere Reduktion des HbA1c-Wertes bei einer Behandlung mit Dulaglutid als unter einer Behandlung mit Glimepirid. Die Veränderung zum Zeitpunkt Woche 104 ist statistisch signifikant (Mittelwertdifferenz = -0,59 [-0,84; -0,34]; p = <0,001). Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -3,17, 95 %-KI [-4,09; -2,25], p <0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. <u>Lebensqualität</u> Es liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Nebenwirkungen</u> *Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)* Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt "Studienabbrüche wegen UE" ist zu berücksichtigen, dass in der Studie AWARD-5 eine "persistierende Hyperglykämie" anhand strikter Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA1c definiert war, und dass Patienten, die diese Kriterien erfüllten, die Studie wegen unzureichender glykämischer Kontrolle beenden mussten und diese Studienabbrüche in die Gesamtzahl der Studienabbrüche eingehen. Im Unterschied hierzu war in der Studie HARMONY 3 eine hyperglykämische Notfallmedikation innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. Die im Vergleich zu der in HARMONY 3 erfolgte striktere Operationalisierung in der Studie AWARD-5 kann zu einer höheren Anzahl von Studienabbrüchen sowohl wegen unzureichender glykämischer Kontrolle als auch wegen UE/Tod führen und kann damit ggf. zu einer Überschätzung der Anzahl an Therapieabbrüchen zuungunsten von Dulaglutid zur Folge haben. *Symptomatische Hypoglykämien* Hinsichtlich der nicht schweren Hypoglykämien wurden die Ergebnisse der Endpunkte zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik als

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (≤ 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen mit einem Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl vor. Eine Analyse der Hypoglykämien mit einem niedrigeren Blutzucker-schwellenwert (≤ 54 mg/dl) besitzen zwar eine höhere Validität hinsicht-lich der klinischen Relevanz, entsprechende Ergebnisse für den Si-tagliptin- und Glimepiridarm der Studie HARMONY 3 sind jedoch nicht publiziert. Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin (RR= 0,18; 95 %-KI [0,06; 0,51]; p = 0,001). Für die Studie HARMONY 3 wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte mit Ausnahme der schweren und symptomatischen Hy-poglykämien (Blutzucker < 70 mg/dl) als niedrig eingestuft. Die End-punkte der schweren und symptomatischen Hypoglykämien wurden aufgrund der Unsicherheiten zum Einsatz von Glimepirid in der Studie als potenziell verzerrt eingestuft. Dies ergibt sich aus dem in der Studie angewendeten Dosierungs-schema von Glimepirid. Gemäß Zulassung beträgt die Anfangsdosie-rung von Glimepirid 1 mg. Auch eine initiale Gabe von 2 mg Glimepirid ist aus der Angabe der Fachinformation ableitbar. Eine schrittweise Er-höhung, 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

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wirkung. In der vorliegenden Studie wurde eine Anfangsdosierung von 2 mg eingesetzt, bei Bedarf konnte eine maskierte Dosiserhöhung auf 4 mg Glimepirid erfolgen. Die Dosierungen 1 und 3 mg Glimepirid standen zwar nicht zur Verfügung, die Patienten hatten jedoch im Mittel einen hohen Ausgangs-HbA1c Wert von 8,1 % und Nüchtern-Blutzuckerwerte zwischen 160 - 180 mg/dl in beiden Behandlungsarmen, die eine Anfangsdosierung von 2 mg Glimepirid, auch unter Berücksichtigung des Versorgungsalltags in Deutschland, rechtfertigen. Ein Vergleich der HbA1c-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin (in der Studie AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (in der Studie HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine Reduktion des HbA1c-Wertes durch Dulaglutid (1,5 mg) bereits in den ersten 3 Monaten der Behandlung (-1,26 %), welche die maximale unter Glimepirid beobachtete Reduktion (ca. -0,82 % zu Woche 12)[7] deutlich übertrifft. Das in der Studie HARMONY 3 eingesetzte Glimepirid-Therapieregime führt daher wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten des Glimepiridarms der Studie HARMONY 3 im Vergleich zu den Patienten des Dulaglutidarms der Studie AWARD-5. Hieraus ergibt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ein geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Met-

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

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	formin). *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)[8], das Kriterium der Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Da in den beiden relevanten Studienarmen in dem vorliegenden Auswertungszeitraum keine Ereignisse auftraten, bleibt dies ohne Konsequenzen für die Bewertung, ein größerer oder geringerer Schaden für Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist damit nicht belegt.

[8] 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:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes Für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* ((SOC[9]) nach MedDRA[10]) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es lässt sich daher weder ein größerer noch ein geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) ableiten. *Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen* Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz* und *Dyspepsie* berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit (Relatives Risiko (RR) = 3,32; 95 %-KI [1,50; 7,38]; p = 0,003), Diarrhö (RR = 3,11; 95 %-KI [1,48; 6,52]; p = 0,003) und Erbrechen (RR = 4,64; 95 %-KI [1,68; 12,85]; p = 0,003) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-5 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt[11]. Gemäß der Angaben im öffentlichen Bewertungsbericht der EMA ist

[9] System Organ Class.
[10] Medical Dictionary for Regulatory Activities.
[11] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBCF_Studienbericht; Zeitpunkt 52 Wochen.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	studienübergreifend die Inzidenz für „Erbrechen“ nach der ersten Gabe der Studienmedikation am höchsten und erreicht nach einigen Gaben einen „Steady-State“ mit einer medianen Wahrscheinlichkeit für Erbrechen (pro Stunde) von ca. 1 % sowie einer medianen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Übelkeit pro Stunde von ca. 2 %[12]. Auch gemäß Fachinformation von Dulaglutid waren die Ereignisse typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant. In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse währen der ersten 2 – 3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab[13]. Hinsichtlich der Dauer der gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse *Übelkeit, Diarrhoe* und *Erbrechen* ist gemäß Studienbericht[14] festzustellen, dass unter einer Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit Metformin die mediane Dauer dieser unerwünschten Ereignisse zwischen 3 und 14 Tagen lag, die mittlere Dauer jedoch zwischen 13 und 104 Tagen und damit für einen Teil der Patienten die nicht schweren Nebenwirkungen *Übelkeit, Diarrhoe* und *Erbrechen* nicht nur vorübergehender

[12] EPAR Trulicity, Seiten 52 und 123, Stand September 2014.
[13] Fachinformation Trulicity® (Stand November 2014).
[14] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBCF_Studienbericht, Zeitpunkt 24 Monate.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Natur waren. Im Einzelnen lag die mittlere Dauer des Endpunktes Übelkeit bei 104 Tagen, bei einer medianen Dauer von 14 Tagen. Bei 25 % der Patienten mit Ereignis Übelkeit (17,4%) hielt diese zwischen ein und vier Tage, bei weiteren 25 % mehr als 67 bis hin zu 729 Tage an. Für den Endpunkt Erbrechen (aufgetreten bei 13,5% der Patienten) lag die mittlere Dauer bei 13 Tagen, bei einem Median von 3 Tagen. Bei 25 % der Patienten mit diesem Ereignis hielt das Erbrechen zwischen ein und zwei Tage; bei weiteren 25 % mehr als 8 bis hin zu 190 Tage an. Für den Endpunkt Diarrhoe (aufgetreten bei 16,1% der Patienten) lag die mittlere Dauer bei 64 Tagen, bei einem Median von 8 Tagen. Bei 25 % der betroffenen Patienten hielten die Durchfälle zwischen ein und drei Tage, bei weiteren 25 % mehr als 25 bis hin zu 710 Tage an. Angaben über die Dauer der gastrointestinalen Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Hinsichtlich der Interpretation der Daten zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen ist festzustellen, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbunden sind. Es ist daher fraglich, inwieweit einzelne Symptome getrennt voneinander und als eine jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können bzw. es zu einer Überschätzung des durch Dulaglutid verursachten Schadens kommt.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Endpunkte Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen ergibt sich in der Gesamtansicht der vorgelegten Daten ein größerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). *Reaktionen an der Einstichstelle* Da es sich bei Dulaglutid um einen Wirkstoff handelt, das subkutan injiziert wird, werden Reaktionen an der Injektionsstelle als weitere spezifische Nebenwirkung in die Bewertung zum Zusatznutzen eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legt zu diesem Endpunkt keine eigene Auswertung vor. Für den Endpunkt *Reaktionen an der Injektionsstelle* (SOC) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich damit kein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Glimepirid. *Pankreatitis* Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdominaler Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (Clinical Event Classification (CEC) Group) beurteilt und adjudiziert. Bei keinem Patienten in den beiden relevanten Behandlungsarmen, Dulaglutid + Metformin und Glimepirid + Metformin, trat eine durch ein unabhängiges Komitee bestätigte Pankreatitis auf. Es ergibt sich somit kein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Glimepirid. Langzeitdaten für Dulaglutid zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen stehen einem Vorteil von Dulaglutid bei der Vermeidung symptomatischer, nicht schwerwiegenden Hypoglykämien (Blutzucker <70 mg/dl) Nachteile bei mehreren anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten gastrointestinalen Ereignissen, nämlich dem Auftreten von Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen, gegenüber. Diese gastrointestinalen Nebenwirkungen sind für einen relevanten Anteil der Patienten (mind. 25 % der Patienten mit Ereignis) nicht nur vorübergehender Natur, sondern treten langfristig auf. Nach Abwägung der klinischen Relevanz der Vor- und Nachteile bei den unerwünschten Effekten ist ein Zusatznutzen für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Glimepirid nicht belegt. Fazit: Für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt, ist auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Met-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	formin in Kombination mit Glimepirid auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV nicht belegt. Für die Kombinationstherapie von Dulaglutid mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten als ungeeignet erachtet wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff) geeignet gewesen wäre.
Das IQWiG erkennt zwar den Vorteil von Dulaglutid bezüglich der Hypoglykämiesicherheit gegenüber einem Sulfonylharnstoff an, relativiert diesen Vorteil jedoch durch eine wissenschaftlich nicht zulässige Integration mit anderen unerwünschten Wirkungen von Dulaglutid (vor allem den gastrointestinalen Nebenwirkungen, die für die Klasse der GLP-1 Rezeptoragonisten sub-	In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen stehen einem Vorteil von Dulaglutid bei der Vermeidung symptomatischer, nicht schwerwiegenden Hypoglykämien (Blutzucker <70 mg/dl) Nachteile bei mehreren anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten gastrointestinalen Ereignissen, nämlich dem Auftreten von Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen, gegenüber. Diese gastrointestinalen Nebenwirkungen sind für einen relevanten Anteil der Patienten (mind.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
stanzklassen-typisch ist) (1). Außerdem können bei der Festlegung des Zusatznutzens nicht potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkungen (symptomatische und gemessene Hypoglykämien) mit ganz anderen, nicht kritischen Nebenwirkungen vermengt werden. Auch die blutdrucksenkenden Effekte und die durch Dulaglutid erreichte Körpergewichtsabnahme werden durch die Nutzenbewertung des IQWiG nicht hinreichend berücksichtigt. In diesem Zusammenhang weist die DDG auf ihre vorangegangenen Stellungnahmen zu anderen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich nicht hypoglykämisierender Substanzen und auf die nicht streng dosisabhängige Hypoglykämiegefahr durch Sulfonylharnstoffe hin (4-17)	25 % der Patienten mit Ereignis) nicht nur vorübergehender Natur, sondern treten langfristig auf. Nach Abwägung der klinischen Relevanz der Vor- und Nachteile bei den unerwünschten Effekten ist ein Zusatznutzen für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Glimepirid nicht belegt. Im indirekten Vergleich wurde eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -3,17, 95 %-KI [-4,09; -2,25], p <0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen (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.
Zum anderen ist die Bewertung von GLP-1 Rezeptoragonisten in jeweils vergleichbaren Indikationen und vergleichbarer Studienlage durch das IQWiG inkonsistent. In der Nutzenbewertung des IQWiG für Albiglutid wurde in der Indikation Metfor-	Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bezüglich der Beschlussfassung zu Albliglutid siehe https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/140/#tab/beschluesse

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
min plus Albiglutid ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gesehen. Als Grundlage für diese Bewertung galt die sog. HARMONY-3 Studie, die Albiglutide als add-on zu Metformin mit Glimepirid plus Metformin verglichen hatte. Das IQWiG hatte in der Nutzenbewertung für Dulaglutid eben diese Studie im Rahmen eines Brückenvergleichs jetzt wieder zu Rate gezogen und kommt bei sehr ähnlichen Ereignisraten für unerwünschte Ereignisse und für Hypoglykämien jetzt zu einer anderen Bewertung (1,14,18).	
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 zu GLP-1 Rezeptorago-	Für die Kombination von Dulaglutid mit zwei oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer legt einen adjustierten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Glimepirid vs. Metformin + Humaninsulin zwischen den Studien AWARD-2 und LAPTOP vor. Bei der Studie AWARD-2 handelt es sich um

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nisten im Allgemeinen und zum Studienprogramm der Zulassungsstudien von Dulaglutid (19-27).	eine 1:1:1 randomisierte, offene Studie mit einer 52-wöchigen Behandlungsdauer, in die 810 Patienten eingeschlossen waren (535 Patienten in die für die Nutzenbewertung relevanten Arme). In der Studie wurde Dulaglutid + Metformin + Glimepirid im Vergleich zu Insulin glargin + Metformin + Glimepirid untersucht. Bei der LAPTOP-Studie handelt es sich um eine 1:1 randomisierte, offene Studie mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer, in die 371 Patienten eingeschlossen waren. In der Studie wurde die Gabe von Premixed-Insulin (30 % Normalinsulin / 70 % NPH-Insulin) mit Insulin glargin + Metformin + Glimepirid verglichen. Die beiden Studien sind sowohl hinsichtlich des Brückenkomparators als auch hinsichtlich der Studienpopulation nicht ausreichend vergleichbar. Zum einem sind die eingesetzten Insulintitrationsschemata in den Brückenkomparator-Armen unterschiedlich. Dies spiegelt sich in unterschiedlichen Verläufen der HbA1c-Werte im Verlauf der Studie wider. Zum anderen lagen den Studien unterschiedliche Einschlusskriterien (z. B. Alter (≥ 18 Jahre vs. 35 bis 75 Jahre), BMI (≥ 23 und ≤ 45 kg/m^2 vs. ≤ 35 kg/m^2), HbA1c-Wert (≥ 7,0% und ≤ 11% vs. ≥ 7,5 % und ≤ 10,5 %), Glimepiriddosis (≥ 4 mg/Tag vs. 3 oder 4 mg/Tag und Metformindosis (≥ 1,500 mg/Tag vs. ≥ 850 mg/Tag)) zugrunde, was zu nicht vergleichbaren Studienpopulationen führt. So betrug u. a. die Differenz der HbA1c-Ausgangswerte 0,75 %. Die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Sensitivitätsanalyse stellt die Vergleich-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	barkeit der beiden Studien nicht ausreichend her. Zudem ist die Eignung der LAPTOP-Studie für den indirekten Vergleich fraglich, da nicht sichergestellt ist, dass die in die LAPTOP-Studie eingeschlossenen Patienten mehrheitlich der Zielpopulation (unzureichende Blutzuckereinstellung unter maximal tolerierbarer Metformindosis) entsprechen, da gemäß Einschlusskriterien Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (≥ 1 Jahr) eingeschlossen wurden, die trotz einer stabilen Dosierung von Sulfonylharnstoff und Metformin (mindestens 850 mg/Tag) eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen. Somit wurden Patienten ab einer minimalen täglichen Dosis von 850 mg Metformin (bei einer mittleren täglichen Meformin-Dosis von 1894,5 ± 475,1) eingeschlossen. Für die Dreifachkombinationstherapie von Dulaglutid mit 2 oralen Antidiabetika liegen somit keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) vor, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.
Die DDG verweist darüber hinaus auch auf die aktualisierten Praxisempfehlungen zum Diabetesmanagement der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) sowie auf das neue Positionspapier der ADA und der Europäischen Diabetesgesellschaft	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(EASD), in denen die Einsatzmöglichkeiten von GLP-1 Rezeptoragonisten erweitert wurden (28) 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 Diabetestherapie gesehen, die besonders den Patienten zu Gute kommen kann, die weniger Therapieanpassungen selbst durchführen können (z.B. geriatrischen oder schwer schulbaren Patienten) oder bei denen eine zusätzliche pharmakologische Gewichtsreduktion zur Senkung der Komorbiditäten wichtig ist (28).	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM- NutzenV). Vorteile, die bspw.aus der Applikationsfrequenz, Applikationsart oder eines verzögerten Insulineinsatzes abgeleitet werden, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln.
Das IQWiG kommt so wiederholt durch seine selbst auferlegte und von Fachgesellschaften kritisierte Methodik (29,30) zu inkonsistenten Beurteilungen bei den GLP-1 Rezeptoragonisten (1,8), die als Entscheidungsgrundlage für den G-BA im Rahmen	Allgemeine Aspekte zur Methodik des IQWiG sind nicht Teil dieses Stellungnahmeverfahrens zu dem Wirkstoff Dulaglutid. Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist die konkrete Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Der G-BA trifft seine Entscheidung in diesem Ver fahren nicht auf Basis der Allgemeinen Methoden des IQWiG.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Versorgungsqualität und Versorgungsrealität ungeeignet erscheint.	
Die DDG empfiehlt, dass sich das IQWiG an international gültige und konsentierte wissenschaftliche medizinische Standards hält und zumindest in den eigenen Beurteilungen eine nachvollziehbare auch inhaltliche Konsistenz erkennen lässt.	Der Einwand ist unbegründet. Das IQWiG hat den Nutzen von Dulaglutid 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 übermittel hat, bewertet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a15-07-dulaglutid-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v-dossierbewertung.6643.html (Zugriff am 18.5.15)
2. Jendle J, Blonde L, Rosenstock J, Woo V, Gross J, Jiang H, Milicevic Z. Better glycaemic control and less weight gain with once weekly dulaglutide vs bed-time insulin glargine, both combined with thrice daily lispro, in type 2 diabetes (AWARD-4). Diabetologia 57, Suppl. 1, Abstract 42. http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/16848 (Zugriff am 18.5.15)
3. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01191268?term=dulaglutide+award+4&rank=1 (Zugriff am 18.5.15)
4. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungsnahme-detailansicht/article/iqwig-bericht-nr-111-linagliptin-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v-stand-28122011.html (Zugriff am 18.5.15)
5. http://www.deutsche-diabetes-gesell-schaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_DDG_IQWiG_2012_12_06.pdf (Zugriff am 18.5.15)
6. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungsnahme-detailansicht/article/ddg-stellungnahme-zum-iqwig-bericht-zur-nutzenbewertung-der-fixdosiskombination-von-saxagliptin-mit.html (Zugriff am 18.5.15)
7. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungsnahme-detailansicht/article/stellungnahme-der-ddg-zum-iqwig-bericht-zur-nutzenbewertung-von-dapagliflozin.html (Zugriff am 18.5.15)
8. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG-Stellungnah-me_zum_IQWiG_Bericht_zur_Nutzenbewertung_von_Lixisenatid.pdf (Zugriff am 18.5.15)
9. http://www.deutsche-diabetes-gesell-schaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_Bestandsmarkt_DPP4_webseite.pdf (Zugriff am 18.5.15)
10. http://www.deutsche-diabetes-gesell-schaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/02062014_Stellungnahme_zum_IQWiG-Bericht_Fixkombi_Dapagliflozin_m._Metformin.pdf (Zugriff am 18.5.15)
11. http://www.deutsche-diabetes-gesell-schaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG_Stellungnahme_Canagliflozin_final_30062014.pdf (Zugriff am 18.5.15)
12. http://www.deutsche-diabetes-gesell-schaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG_DGIMStellungnahme_Empagliflozin_20141123.pdf (Zugriff am 18.5.15)

13. http://www.deutsche-diabetes-gesell-schaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG_DGIM_Stellungnahme_Cana_Met_20141125.pdf (Zugriff am 18.5.15)
14. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG-Stellungnahme-Albiglutide_150114_fnl.pdf (Zugriff am 18.5.15)
15. 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
16. 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
17. 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 Glimepiride, at All Time Points Over a 2-Year Trial. Diabetes Obes Metab. 2014 Nov 26. doi: 10.1111/dom.12419. [Epub ahead of print]
18. 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 effi-cacy 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
19. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ. 2012 Jan 10;344:d7771
20. https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=dulaglutide&Search=Search (Zugriff am 18.5.15)
21. Skrivanek Z, Gaydos BL, Chien JY, Geiger MJ, Heathman MA, Berry S, Anderson JH, Forst T, Milicevic Z, Berry D. Dose-finding results in an adaptive, seamless, randomized trial of once-weekly dulaglutide combined with metformin in type 2 diabetes patients (AWARD-5). Diabetes Obes Metab. 2014 Aug;16(8):748-56
22. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). Diabetes Care. 2014 Aug;37(8):2149-58
23. Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). Diabetes Care. 2014 Aug;37(8):2168-76
24. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, Kuhstoss D, Lakshmanan M. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). Diabetes Care. 2014 Aug;37(8):2159-67
25. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JG, Atisso C, Sealls W, Fahrbach JL. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2014 Oct 11;384(9951):1349-57

26. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Erratum: efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). Diabetes Care 2014;37:2149-2158. Diabetes Care. 2015 Mar;38(3):538
27. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivanek Z, Milicevic Z. Safety and Efficacy of Once Weekly Dulaglutide vs Sitagliptin After Two Years in Metformin-treated Patients with Type 2 Diabetes (AWARD-5): A Randomised, Phase 3 Study. Diabetes Obes Metab. 2015 Apr 23 doi: 10.1111/dom.12479. [Epub ahead of print]
28. 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
29. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513_Gemeinsame_Stellungnahme_zum_Methodenpapier_des_IQWIG.pdf (Zugriff am 18.5.15)
30. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG_und_DGK_Stellungnahme_IQWiG_Methodenpapier_07_08_2014.pdf (Zugriff am 18.5.15)

5.6 Stellungnahme Dr. med. Tobias Wiesner

Datum	25.05.2015
Stellungnahme zu	Dulaglutide
Stellungnahme von	Dr. med. Tobias Wiesner FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe MVZ Stoffwechselmedizin Leipzig Prager Str. 34 04317 Leipzig

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die folgende Stellungnahme bezieht sich auf Dossier A 15-07 vom 29.04.2015, IQWIG Bericht Nr. 299: Hier wird entsprechend des Gutachten des IQWIG (siehe Zusammenfassung Tabelle 36) kein Zusatznutzen für die Fragestellungen A bis C und ein Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen für Fragestellung C benannt. Zu den vom pU vorgelegten und sowohl von der Fachgesellschaft DDG als auch vom IQWIG bewerteten Studien möchte ich keine Stellung nehmen, vielmehr ist es mir wichtig Erfahrung aus der Versorgung von Patienten zu berichten. Ich betrachte die Medizin als Internist, der eine akademische Ausbildung am Universitätsklinikum erhalten hat und eine Evidenzbasierte Medizin als Maßstab ärztlicher Entscheidungsfindung ansieht. Es ist mir jedoch wichtig, dass in der Arzt Patient(in) Interaktion immer der Konsens auf eine gemeinschaftlich entschiedene, individualisierte Therapie erfolgen muss. Diese individualisierte Therapie ist eine partnerschaftliche, gemeinsam befürwortete und verantwortete Entscheidung und keine paternalistische mehr. Eine paternalistische Medizin, die vormundschaftlich über Patienten entscheidet, ist aus meiner Sicht keine moderne Medizin. Vor dem Hintergrund dieser Sichtweise möchte ich aus dem diabetologischen Alltag und den Patienten berichten. Vorab jedoch noch eine Bemerkung: Ich sehe neben den publizierten Studien auch in der tagtäglichen Anwendung einen Benefit der Therapie mit GLP1-Rezeptoragonisten sowohl in der Kombination mit OAD als auch mit Insulin. In unserem Zentrum (drei Diabetologen) ist in Auswertung der Behandlungsergebnisse (Evidenzgrad IV) eine Reduktion der	<u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u> <u>In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindi-kationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird</u> Für die Monotherapie mit Dulaglutid, wenn Diät und Bewegung alleine zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten als ungeeignet angesehen wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Dulaglutid-Monotherapie, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet gewesen wäre. <u>In der Zweifachkombinationstherapie mit einem oralen Antidiabetikum, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</u> <u>In der Zweifachkombination mit Metformin</u> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dulaglutid in der Kombi-

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hypoglykämien, des Gewichts und eine Verbesserung der Glukosestoffwechselkontrolle zu sehen gewesen (nicht publiziert, eigene Auswertung). Darüber hinaus sehe ich den Vorteil des Einsatzes von GLP 1 Rezeptoragonisten in der Vereinfachung einer Insulintherapie.	nation mit Metformin wie folgt bewertet: Für die Zweifachkombination von Dulaglutid mit Metformin, wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, liegt kein Zusatznutzen vor. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer vier indirekte Vergleiche vorgelegt. - Indirekter Vergleich I (Studien H9X-MC-GBCF (AWARD-5, im Folgenden AWARD-5 genannt, Dulaglutid + Metformin) und Arechavaleta 2011 (Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin) - Indirekter Vergleich II (Studien H9X-MC-GBDE (AWARD-6, im Folgenden AWARD-6 genannt, Dulaglutid + Metformin) und LEAD-2 (Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Liraglutid + Metformin) - Indirekter Vergleich III (Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und Nauck 2007/Seck 2010 (Glipizid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin) - Indirekter Vergleich IV (Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und GLP 112753 (HARMONY 3, im Folgenden HARMONY 3 genannt, Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin)

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Indirekte Vergleiche I, II und III Der indirekte Vergleich zwischen der Studien AWARD-5 und Arechavaleta 2011 (30 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da zum einen die Daten zu den Nebenwirkungen unvollständig waren und damit keine sachgerechte Gesamtaussage zum Zusatznutzen möglich ist. Zum anderen waren die Studienpopulationen der beiden Studien nicht hinreichend ähnlich. Gemäß der Einschlusskriterien in der Studie AWARD-5 sollte der HbA1c-Ausgangswert zwischen 7 und 9,5 % und in der Studie Arechavaleta 2011 zwischen 6,5 und 9,0 % liegen. Auch nach einer vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Sensitivitätsanalyse für die Studie AWARD-5 mit dem Ziel die Patientenpopulation hinsichtlich des HbA1c-Wertes an die Population der Studie Arechavaleta 2011 anzugleichen, bleiben relevante Unterschiede im mittleren HbA1c-Ausgangswert zwischen den Patientenpopulationen der betreffenden Behandlungsarme bestehen. Entsprechend lag der mittlere HbA1c-Ausgangswert in der Studie AWARD-5 mit 7,8 % oberhalb des Wertes in der Studie Arechavaleta 2011 (7,5 %). Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-6 und LEAD-2 (26 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da einerseits die Populationen der jeweiligen Studien in Bezug auf den Ausgangs-HbA1c-Wert nicht hinreichend ähnlich (Abweichung von 0,3 % zwischen den betreffenden Studienarmen) waren und andererseits auch die Senkung der HbA1c-Werte in den jeweiligen Liraglutidarmen der beiden Studien nicht vergleichbar war (Unterschied von 0,44 %). Weiterhin war in der Studie LEAD-2 nicht sichergestellt, dass die Patienten die für sie maximal tolerierbare Metformindosis erhalten hatten, da die tägliche Metformindosis nur bis maximal 2000 mg auftitriert werden konnte, so

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dass nicht für alle Patienten davon ausgegangen werden kann, dass diese tatsächlich das Einschlusskriterium „wenn Metformin alleine den Blutzucker nicht ausreichend senkt“ erfüllen. Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 (104 Wochen) wurde zunächst als ungeeignet für die Nutzenbewertung eingestuft, da aufgrund einer bestehenden Unvollständigkeit der Daten zu den Nebenwirkungen keine sachgerechte Gesamtaussage zum Zusatznutzen möglich ist. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten für den indirekten Vergleich III eingereicht. Auch nach Betrachtung der Gesamtheit der vorliegenden Daten ist der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 für die Ableitung des Zusatznutzens von Dulaglutid nicht geeignet, da die Studienpopulationen der beiden Studien nicht hinreichend ähnlich sind. Die Studie AWARD-5 schließt Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 7,0 % und 9,5 % ein, die Studie Nauck 2007/Seck 2010 Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 6,5 % und 10 % ein. Es bestehen zudem relevante Unterschiede im mittleren HbA1c-Ausgangswert: Bei Patienten der AWARD-5 Studie liegen die HbA1c-Ausgangswerte im Mittel bei 8,15 %, bei Patienten der Nauck 2007/Seck 2010-Studie bei 7,65 %. Die eingeschlossenen Patientenpopulationen sind daher insgesamt nicht ausreichend ähnlich. Die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Sensitivitätsanalyse auf Basis einer Anpassung der Einschlusskriterien der AWARD-5-Studie an die der Studie Nauck 2007/Seck 2010 kann keine ausreichende Ähnlichkeit der Populationen herstellen. **Indirekter Vergleich IV**

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	AWARD-5 (Dulaglutid-Studie) Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie (Phase II/III) zum Vergleich von Dulaglutid und Sitagliptin jeweils in der Kombination mit Metformin, die in zwei Stadien unterteilt war. Stadium I diente der Dosisfindung, im Stadium II wurden zwei Behandlungsarme ausgewählt und fortgeführt. Dies waren die Dosierungen 0,75 mg 1 x wöchentlich bzw. 1,5 mg Dulaglutid 1 x wöchentlich. Die Auswahl erfolgte anhand eines prädefinierten Clinical utility index (CUI), in den die Veränderungen vom HbA1c-Ausgangswert, des Gewichts, des Pulses und des diastolischen Blutdrucks eingingen. In Stadium II der Studie wurden 972 Patienten im Verhältnis 2:2:2:1 in die ausgewählten Behandlungsarme Dulaglutid (0,75 mg/Woche), Dulaglutid (1,5 mg/Woche), Sitagliptin und Placebo (nach 26 Wochen[1] gefolgt von Sitagliptin) (jeweils in Kombination mit Metformin) randomisiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind 2 der 4 Behandlungsarme relevant (1,5 mg/Woche Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Sitagliptin in Kombination mit Metformin). In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die Metformin oder ein anderes orales Antidiabetikum in der Monotherapie oder eine Kombinationstherapie von Metformin mit einem anderen oralen Antidiabetika erhalten hatten und unter dieser Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten (HbA1c-Wert ≥ 7 % und ≤ 9,5 % zu Beginn der Run-in-Phase). 88,2 % bzw. 86,3 % (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) der Patienten in dieser Studie bekamen bei Studieneinschluss Metformin (als Mono- oder Zweifachkombination). Zudem waren auch Patien-

[1] Ausgehend vom Beginn der Studie mit Stadium I.

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten ohne Vorbehandlung mit unzureichender Blutzuckerkontrolle, definiert als HbA1c-Wert ≥ 8 % und ≤ 9,5 % zu Beginn der Run-in-Phase eingeschlossen (Anteil unter 10 %). Die Studie umfasste nach dem Screening eine Lead-in-Phase mit einer Dauer von bis zu 11 Wochen, eine 104-wöchige Behandlungsphase (Stadium I und II) und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase. Die Patienten mussten vor Randomisierung mindestens 6 Wochen eine stabile Metformin-Dosis von ≥ 1500 mg/Tag erhalten haben, ggf. zusätzliche orale Antidiabetika wurden in der Lead-in-Phase abgesetzt. Die Studie AWARD-5 war darauf ausgelegt, eine Patientenpopulation einzuschließen, die trotz Monotherapie mit Metformin mit einer Dosis ≥ 1500 mg täglich eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweist. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Patienten weitgehend der Zielpopulation des oben genannten Anwendungsgebietes von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin entsprechen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 Behandlungswochen. Die Patienten erhielten je nach Behandlungsarm 1,5 mg/Woche Dulaglutid oder 100 mg/Tag Sitagliptin (sowie zusätzlich jeweils ≥ 1500 mg/Tag Metformin). Eine bedarfsabhängige Eskalation der Studienmedikation war nicht vorgesehen. Eine Notfallmedikation war in dieser Studie nicht erlaubt. Bei persistierenden Hypergly-kämien mit Blutglukosewerten über prädefinierten Grenzwerten mussten die Patienten die Studie abbrechen. HARMONY 3 (Glimepirid-Studie) Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	doppelblinde vierarmige Zulassungsstudie (Phase III) von Albiglutid mit einer Behandlungsphase von insgesamt 156 Wochen. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag über mindestens 8 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Wert ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine 2-wöchige Screeningphase, eine 4-wöchige Run-in-/Stabilisierungsphase, eine doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase von 156 Wochen sowie eine Nachbeobachtung von 8 Wochen. Eine Interimsanalyse war gemäß Protokoll geplant, nachdem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten. Es wurden insgesamt 1049 Patienten im Verhältnis 3:3:3:1 in die 4 Behandlungsarme Albiglutid + Metformin, Glimepirid + Metformin, Sitagliptin + Metformin und Placebo + Metformin randomisiert. In den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarmen wurden 317 Patienten mit Glimepirid in Kombination mit Metformin sowie 313 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 104 Wochen. Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit einer fixen Dosis von 100 mg/Tag Sitagliptin oder eine Dosis von 2 mg/Tag Glimepirid behandelt, die ab Woche 4 maskiert auf 4 mg/Tag erhöht werden konnte. Insgesamt haben 57 % der Patienten im Glimepiridarm im Verlauf der Studie

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine Dosiserhöhung erhalten. Diese Dosiserhöhung erfolgte im Mittel nach 41,6 Wochen[2]. In den beiden Behandlungsarmen Sitagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin zeigt sich insgesamt ein weitgehend einheitliches Bild der HbA1c-Verläufe. Die maximale Differenz im HbA1c-Wert zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt bei ca. 0,2 Prozentpunkten. Eine hyperglykämische Notfallmedikation war nach Wahl des Prüfarztes zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. Patienten, die eine Dosiserhöhung der Studienmedikation erhalten hatten, mussten diese höhere Dosis für mindestens 4 Wochen erhalten haben, bevor eine hyperglykämische Notfallmedikation eingesetzt werden konnte. *Ähnlichkeit der Studien* In beiden Studien (AWARD-5 (Dulaglutid-Studie) und HARMONY 3 (Glimepirid-Studie)) entsprechen die Patienten weitgehend der Zielpopulation (unzureichende Blutzuckereinstellung trotz einer Monotherapie mit Metformin (≥ 1500 mg/Tag)). Hinsichtlich der Charakteristika Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, HbA1c-Wert zu Studienbeginn (~8,1 % in allen Behandlungsarmen) und BMI besteht weder zwischen den Studien noch zwischen den einzelnen Armen der jeweiligen Studien ein relevanter Unterschied. Das mittlere Gewicht der Patienten in der Studie AWARD-5 war mit 86,7 bzw. 86,0 kg (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) etwas niedriger als in der Studie HARMONY 3 (90,3 bzw. 91,8 kg im Sitagliptin- bzw. Glimepiridarm).

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

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Da keine maßgeblichen Unterschiede hinsichtlich der Studienpopulation zwischen den Studienpopulation aus den vorliegenden Daten hervorgehen, kann von einer hinreichenden Ähnlichkeit für einen adjustierten indirekten Vergleich ausgegangen werden. Ein Vergleich der HbA1c-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin (AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine stärke Reduktion des HbA1c-Wertes in den ersten drei Monaten der Behandlung mit Dulaglutid als unter einer Behandlung mit Glimepirid. Somit führt das eingesetzte Glimepirid-Regime wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten unter Glimepirid. Die Vergleichbarkeit des Brückenkomparators (Sitagliptin + Metformin) wird für die vorliegenden Studien als ausreichend angesehen, da zum einen die Dosierung identisch war (100 mg/Tag Sitagliptin in Kombination mit ≥ 1500 mg/Tag Metformin.) und zum anderen eine vergleichbaren Senkung des HbA1c-Wertes in den Sitagliptinarmen beider Studien beobachtet wurde. Insgesamt werden die beiden Studien AWARD-5 und HARMONY 3 als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen.

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Zu den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher[3] <u>Mortalität und Morbidität</u> *Mortalität* Die Gesamtmortalität wurde in den Studien nicht als eigener Endpunkt erhoben, aber im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee. In der Studie AWARD-5 traten insgesamt ein Todesfall unter Dulaglutid + Metformin auf. In der HARMONY 3 Studien traten insgesamt drei Todesfälle unter Glimepirid + Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt. *Morbidität* Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität lagen keine für einen direkten oder indirekten Vergleich verwertbaren Daten für Dulaglutid (in Kombination mit Metformin) vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkran-

[3] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. *Ergänzende Endpunkte* Der in beiden Studien gewählte primäre Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 - 12 Wochen. Er wurde sowohl für die Studie AWARD-5 als auch für die Studie HARMONY 3 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Ein Vergleich der HbA1c-Werte unter Dulaglutid + Metformin (AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine stärkere Reduktion des HbA1c-Wertes bei einer Behandlung mit Dulaglutid als unter einer Behandlung mit Glimepirid. Die Veränderung zum Zeitpunkt Woche 104 ist statistisch signifikant (Mittelwertdifferenz = -0,59 [-0,84; -0,34]; p = <0,001). Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -3,17, 95 %-KI [-4,09; -2,25], p <0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. <u>Lebensqualität</u>

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich. <u>Nebenwirkungen</u> *Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)* Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt "Studienabbrüche wegen UE" ist zu berücksichtigen, dass in der Studie AWARD-5 eine "persistierende Hyperglykämie" anhand strikter Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA1c definiert war, und dass Patienten, die diese Kriterien erfüllten, die Studie wegen unzureichender glykämischer Kontrolle beenden mussten und diese Studienabbrüche in die Gesamtzahl der Studienabbrüche eingehen. Im Unterschied hierzu war in der Studie HARMONY 3 eine hyperglykämische Notfallmedikation innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. Die im Vergleich zu der in HARMONY 3 erfolgte striktere Operationalisierung in der Studie AWARD-5 kann zu einer höheren Anzahl von Studienabbrüchen sowohl wegen unzureichender glykämischer Kontrolle als auch wegen UE/Tod führen und kann damit ggf. zu einer Überschätzung der Anzahl an Therapieabbrüchen zuungunsten von Dulaglutid zur Folge haben. *Symptomatische Hypoglykämien* Hinsichtlich der nicht schweren Hypoglykämien wurden die Ergebnisse der Endpunkte zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik als

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (≤ 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen mit einem Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl vor. Eine Analyse der Hypoglykämien mit einem niedrigeren Blutzuckerschwellenwert (≤ 54 mg/dl) besitzen zwar eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz, entsprechende Ergebnisse für den Sitagliptin- und Glimepiridarm der Studie HARMONY 3 sind jedoch nicht publiziert. Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin (RR= 0,18; 95 %-KI [0,06; 0,51]; p = 0,001). Für die Studie HARMONY 3 wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte mit Ausnahme der schweren und symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker < 70 mg/dl) als niedrig eingestuft. Die Endpunkte der schweren und symptomatischen Hypoglykämien wurden aufgrund der Unsicherheiten zum Einsatz von Glimepirid in der Studie als potenziell verzerrt eingestuft. Dies ergibt sich aus dem in der Studie angewendeten Dosierungsschema von Glimepirid. Gemäß Zulassung beträgt die Anfangsdosierung von Glimepirid 1 mg. Auch eine initiale Gabe von 2 mg Glimepirid ist aus der Angabe der Fachinformation ableitbar. Eine schrittweise Erhöhung, bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid ist gemäß Fachinformation möglich. Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid pro Tag verbessern nur in Einzelfällen die Wirkung. In der vorliegenden Studie wurde eine Anfangsdosierung von 2 mg eingesetzt, bei Bedarf konnte eine maskierte Dosiserhöhung auf 4 mg Glimepirid erfolgen. Die Dosierungen 1 und 3 mg Glimepirid stan-

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den zwar nicht zur Verfügung, die Patienten hatten jedoch im Mittel einen hohen Ausgangs-HbA1c Wert von 8,1 % und Nüchtern-Blutzuckerwerte zwischen 160 - 180 mg/dl in beiden Behandlungsarmen, die eine Anfangsdosierung von 2 mg Glimepirid, auch unter Berücksichtigung des Versorgungsalltags in Deutschland, rechtfertigen. Ein Vergleich der HbA1c-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin (in der Studie AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (in der Studie HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine Reduktion des HbA1c-Wertes durch Dulaglutid (1,5 mg) bereits in den ersten 3 Monaten der Behandlung (-1,26 %), welche die maximale unter Glimepirid beobachtete Reduktion (ca. -0,82 % zu Woche 12)[4] deutlich übertrifft. Das in der Studie HARMONY 3 eingesetzte Glimepirid-Therapieregime führt daher wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten des Glimepiridarms der Studie HARMONY 3 im Vergleich zu den Patienten des Dulaglutidarms der Studie AWARD-5. Hieraus ergibt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ein geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin). *Schwere Hypoglykämien* In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im

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

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA)[5], das Kriterium der Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Da in den beiden relevanten Studienarmen in dem vorliegenden Auswertungszeitraum keine Ereignisse auftraten, bleibt dies ohne Konsequenzen für die Bewertung, ein größerer oder geringerer Schaden für Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist damit nicht belegt. *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* Für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* ((SOC[6]) nach MedDRA[7]) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es lässt sich daher weder ein größerer noch ein geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Met-

[5] 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.
[6] System Organ Class.
[7] Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	formin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) ableiten. *Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen* Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz* und *Dyspepsie* berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit (Relatives Risiko (RR) = 3,32; 95 %-KI [1,50; 7,38]; p = 0,003), Diarrhö (RR = 3,11; 95 %-KI [1,48; 6,52]; p = 0,003) und Erbrechen (RR = 4,64; 95 %-KI [1,68; 12,85]; p = 0,003) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-5 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt[8]. Gemäß der Angaben im öffentlichen Bewertungsbericht der EMA ist studienübergreifend die Inzidenz für „Erbrechen“ nach der ersten Gabe der Studienmedikation am höchsten und erreicht nach einigen Gaben einen „Steady-State“ mit einer medianen Wahrscheinlichkeit für Erbrechen (pro Stunde) von ca. 1 % sowie einer medianen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Übelkeit pro Stunde von ca. 2 %[9]. Auch gemäß Fachinformation von Dulaglutid waren die Ereignisse typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant. In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde

[8] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBCF_Studienbericht; Zeitpunkt 52 Wochen.
[9] EPAR Trulicity, Seiten 52 und 123, Stand September 2014.

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse währen der ersten 2 – 3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab[10]. Hinsichtlich der Dauer der gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse *Übelkeit, Diarrhoe* und *Erbrechen* ist gemäß Studienbericht[11] festzustellen, dass unter einer Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit Metformin die mediane Dauer dieser unerwünschten Ereignisse zwischen 3 und 14 Tagen lag, die mittlere Dauer jedoch zwischen 13 und 104 Tagen und damit für einen Teil der Patienten die nicht schweren Nebenwirkungen *Übelkeit, Diarrhoe* und *Erbrechen* nicht nur vorübergehender Natur waren. Im Einzelnen lag die mittlere Dauer des Endpunktes Übelkeit bei 104 Tagen, bei einer medianen Dauer von 14 Tagen. Bei 25 % der Patienten mit Ereignis Übelkeit (17,4%) hielt diese zwischen ein und vier Tage, bei weiteren 25 % mehr als 67 bis hin zu 729 Tage an. Für den Endpunkt Erbrechen (aufgetreten bei 13,5% der Patienten) lag die mittlere Dauer bei 13 Tagen, bei einem Median von 3 Tagen. Bei 25 % der Patienten mit diesem Ereignis hielt das Erbrechen zwischen ein und zwei Tage; bei weiteren 25 % mehr als 8 bis hin zu 190 Tage an. Für den Endpunkt Diarrhoe (aufgetreten bei 16,1% der Patienten) lag die mittlere Dauer bei 64 Tagen, bei einem Median von 8 Tagen. Bei 25 % der betroffenen Patienten hielten die Durchfälle zwischen ein und drei Tage, bei weiteren 25 % mehr als 25 bis hin zu 710 Tage an. Angaben über die Dauer der gastrointestinalen Nebenwirkungen unter

[10] Fachinformation Trulicity® (Stand November 2014).
[11] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBCF_Studienbericht, Zeitpunkt 24 Monate.

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Hinsichtlich der Interpretation der Daten zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen ist festzustellen, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbunden sind. Es ist daher fraglich, inwieweit einzelne Symptome getrennt voneinander und als eine jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können bzw. es zu einer Überschätzung des durch Dulaglutid verursachten Schadens kommt. Für die Endpunkte Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen ergibt sich in der Gesamtansicht der vorgelegten Daten ein größerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). *Reaktionen an der Einstichstelle* Da es sich bei Dulaglutid um einen Wirkstoff handelt, das subkutan injiziert wird, werden Reaktionen an der Injektionsstelle als weitere spezifische Nebenwirkung in die Bewertung zum Zusatznutzen eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legt zu diesem Endpunkt keine eigene Auswertung vor. Für den Endpunkt *Reaktionen an der Injektionsstelle* (SOC) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich damit kein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Glimepirid. *Pankreatitis*

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdominaler Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (Clinical Event Classification (CEC) Group) beurteilt und adjudiziert. Bei keinem Patienten in den beiden relevanten Behandlungsarmen, Dulaglutid + Metformin und Glimepirid + Metformin, trat eine durch ein unabhängiges Komitee bestätigte Pankreatitis auf. Es ergibt sich somit kein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Glimepirid. Langzeitdaten für Dulaglutid zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen stehen einem Vorteil von Dulaglutid bei der Vermeidung symptomatischer, nicht schwerwiegenden Hypoglykämien (Blutzucker <70 mg/dl) Nachteile bei mehreren anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten gastrointestinalen Ereignissen, nämlich dem Auftreten von Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen, gegenüber. Diese gastrointestinalen Nebenwirkungen sind für einen relevanten Anteil der Patienten (mind. 25 % der Patienten mit Ereignis) nicht nur vorübergehender Natur, sondern treten langfristig auf. Nach Abwägung der klinischen Relevanz der Vor- und Nachteile bei den unerwünschten Effekten ist ein Zusatznutzen für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Glimepirid nicht belegt. Fazit: Für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt, ist auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Glimepirid auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV nicht belegt. <u>In der Zweifachkombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin)</u> Für die Kombinationstherapie von Dulaglutid mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten als ungeeignet erachtet wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff) geeignet gewesen wäre. <u>In der Dreifachkombinationstherapie mit zwei oralen Antidiabetika, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren</u> Für die Kombination von Dulaglutid mit zwei oralen blutzuckersenken-

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer legt einen adjustierten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Glimepirid vs. Metformin + Humaninsulin zwischen den Studien AWARD-2 und LAPTOP vor. Bei der Studie AWARD-2 handelt es sich um eine 1:1:1 randomisierte, offene Studie mit einer 52-wöchigen Behandlungsdauer, in die 810 Patienten eingeschlossen waren (535 Patienten in die für die Nutzenbewertung relevanten Arme). In der Studie wurde Dulaglutid + Metformin + Glimepirid im Vergleich zu Insulin glargin + Metformin + Glimepirid untersucht. Bei der LAPTOP-Studie handelt es sich um eine 1:1 randomisierte, offene Studie mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer, in die 371 Patienten eingeschlossen waren. In der Studie wurde die Gabe von Premixed-Insulin (30 % Normalinsulin / 70 % NPH-Insulin) mit Insulin glargin + Metformin + Glimepirid verglichen. Die beiden Studien sind sowohl hinsichtlich des Brückenkomparators als auch hinsichtlich der Studienpopulation nicht ausreichend vergleichbar. Zum einem sind die eingesetzten Insulintitrationsschemata in den Brückenkomparator-Armen unterschiedlich. Dies spiegelt sich in unterschiedlichen Verläufen der HbA1c-Werte im Verlauf der Studie wider. Zum anderen lagen den Studien unterschiedliche Einschlusskriterien (z. B. Alter (≥ 18 Jahre vs. 35 bis 75 Jahre), BMI (≥ 23 und ≤ 45 kg/m^2 vs. ≤ 35 kg/m^2), HbA1c-Wert (≥ 7,0% und ≤ 11% vs. ≥ 7,5 % und ≤ 10,5 %), Glimepiriddosis (≥ 4 mg/Tag vs. 3 oder 4 mg/Tag und Metformindosis (≥ 1,500 mg/Tag vs. ≥ 850 mg/Tag)) zugrunde, was zu nicht vergleichbaren Studienpopulationen führt. So betrug u. a. die Differenz der HbA1c-Ausgangswerte 0,75 %. Die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Sensitivitätsanalyse stellt die Vergleichbarkeit der beiden

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studien nicht ausreichend her. Zudem ist die Eignung der LAPTOP-Studie für den indirekten Vergleich fraglich, da nicht sichergestellt ist, dass die in die LAPTOP-Studie eingeschlossenen Patienten mehrheitlich der Zielpopulation (unzureichende Blutzuckereinstellung unter maximal tolerierbarer Metformindosis) entsprechen, da gemäß Einschlusskriterien Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (≥ 1 Jahr) eingeschlossen wurden, die trotz einer stabilen Dosierung von Sulfonylharnstoff und Metformin (mindestens 850 mg/Tag) eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen. Somit wurden Patienten ab einer minimalen täglichen Dosis von 850 mg Metformin (bei einer mittleren täglichen Metformin-Dosis von 1894,5 $\pm$ 475,1) eingeschlossen. Für die Dreifachkombinationstherapie von Dulaglutid mit 2 oralen Antidiabetika liegen somit keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) vor, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt. <u>In Kombination mit Insulin, mit oder ohne orales Antidiabetikum, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren</u> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dulaglutid in der Kombination mit kurzwirksamen Insulin wie folgt bewertet: Für die Kombination von Dulaglutid mit kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor. Begründung:

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Humaninsulin wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie H9X-MC-GBDD (AWARD-4, im Folgenden AWARD-4 genannt) vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer definiert abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, kann die Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Bei der Studie AWARD-4 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie (Phase III) mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen. Die Studie war doppelblind für die unterschiedlichen Dosierungen der Prüfintervention und offen für die Vergleichsintervention. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer optimierten und stabilen Insulindosierung bei einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit einer oralen antidiabetischen Therapie zusammen mit Diät und Bewegung eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen. Gemäß den Einschlusskriterien wurden in die Studie AWARD-4 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % eingeschlossen. Der mittlere HbA1c-Ausgangswert lag zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen bei 8,5 % und bei etwa 55 % der Patienten unter 8,5 %. Es wurden 884 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert 3 Behandlungsarmen zugeteilt: Die Patienten erhielten entweder Dulaglutid 0,75 mg wöchentlich (293 Patienten), Dulaglutid 1,5 mg wöchentlich (295 Patienten) oder das langwirksame Insulin-Analogon Insulin glargin (296

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten), jeweils in Kombination mit dem kurzwirksamen Insulin lispro (Bolusinsulin) mit oder ohne Metformin (≥ 1500 mg/Tag). Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin wurden die Ergebnisse des Dulaglutidarms mit der Dosierung von 1,5 mg/Woche herangezogen, da es sich gemäß Fachinformation um die empfohlene Wochendosis handelt. Die Studie umfasste nach der Screeningphase eine 9-wöchige Einleitungsphase, eine 52-wöchige Behandlungsphase und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 26 Wochen. Im Studienverlauf wurde die Insulintherapie mit Insulin glargin und Insulin lispro nach definierten Algorithmen optimiert. Die Anpassung der Insulin glargin-Dosis erfolgte basierend auf den 3 vorangegangenen Nüchternplasmaglukosewerten, wobei ein Zielwert zwischen 71 und 99 mg/dl angestrebt wurde. Die Anpassungen der Insulin lispro-Dosis für die Gabe vor dem Frühstück, dem Mittagessen und dem Abendessen erfolgte (für alle Behandlungsgruppen gleich) ebenfalls nach einem präspezifizierten Algorithmus, auf Basis der 3 letzten Nüchternplasmaglukosewerte vor dem Mittagessen, dem Abendessen und vor dem Zubettgehen. Die Zielwerte lagen hierbei zwischen 71 und 100 mg/dl (vor dem Mittagessen, dem Abendessen) bzw. zwischen 71 und 130 mg/dl (vor dem Zubettgehen). Somit wurde in beiden Behandlungsarmen eine zielwertgerichtete Insulintherapie mit dem Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung durchgeführt. **<u>Ausmaß des Zusatznutzens</u>** Zu den Ergebnissen der Studie AWARD-4:

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte lagen teilweise Auswertungen zu mehreren Zeiträumen vor. Für die vorliegende Bewertung wurde für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum (auch nach Gabe der Notfallmedikation) herangezogen, sodass für die meisten Endpunkte Auswertungen zum Zeitpunkt 52 Wochen in die Bewertung eingehen. <u>Mortalität und Morbidität</u> *Mortalität* Die Studie AWARD-4 war nicht prospektiv darauf ausgelegt, Unterschiede der Mortalität zu erfassen. Dies zeigt sich an der Fallzahlplanung, der kurzen Studiendauer, der kurzen Nachbeobachtungszeit von 4 Wochen und der geringen Ereignisrate. Todesfälle wurden nur als Sicherheitsendpunkte erfasst. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee. In der Studie AWARD-4 traten insgesamt ein Todesfall unter Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin und drei Todesfälle unter Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt. *Morbidität* *Kardiovaskuläre Morbidität* Der Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität wurde vom pharmazeutischen Unternehmer operationalisiert als Anzahl der Patienten mit mindestens

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einem adjudizierten kardiovaskulären Ereignis, zusammengesetzt aus tödlichen kardiovaskulären und nicht-tödlichen[12] kardiovaskulären Ereignissen (SOC für kardiale Ereignisse). Der pharmazeutische Unternehmer stellt die Gesamtereignisraten dar, nicht jedoch die Ergebnisse der einzelnen Komponenten. Aufgrund der fehlenden Darstellung der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes erfolgt keine Bewertung dieses Endpunktes. Somit liegen zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen keine verwertbaren (Langzeit)daten für Dulaglutid (in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin) vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. *Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)* Daten zum Gesundheitszustand wurden mithilfe des EQ-5D VAS (visuelle Analogskala des Euro-Qol-5D Fragebogens) erhoben. Im direkten Vergleich zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Insulin glargin jeweils in der Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ist daher ein Zusatznutzen von Dulaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin nicht belegt. *Ergänzende Endpunkte* Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c-Veränderung vom

[12] Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris, Koronarintervention (koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarintervention).

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ausgangswert bis Woche 26 stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 - 12 Wochen. Er wurde für die Studie AWARD-4 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Überlegenheit gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[13]. Angaben zum zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte sind beschränkt auf Angaben zu den Zeitpunkten 0, 26 und 52 Wochen. Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten des Behandlung mit Dulaglutid (Mittelwertdifferenz = -0,25; %-KI [-0,42; -0,07], p <0,005). Aus der Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert von < 6,5 bzw. < 7 (zu Woche 52 im 1,5 mg Dulaglutid-Behandlungsarm: 36,7 % bzw. 58,5 % vs. im Insulin glargin-Behandlungsarm: 30,4 % bzw. 49,3 %) ergeben sich keine Hinweise darauf, dass sich die Blutzuckersenkung zwischen dem Dulaglutid-Behandlungsarm und dem Insulin-Behandlungsarm deutlich unterscheidet. Des Weiteren wurde eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -3,31; %-KI [-4,17; -2,45]; p <0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. <u>Lebensqualität</u> Für die in der Studie AWARD-4 eingesetzten Erhebungsinstrumente

[13] EPAR Trulicity, Seite 79, Stand September 2014.

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(EQ-5D, APPADL/IW-SP und LBSS) lag keine adäquate Validierung für die Zielpopulation vor. Es liegen in der Studie AWARD-4 somit keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor. <u>Nebenwirkungen</u> *Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE)* Für den Endpunkt SUE (Patienten mit ≥ 1 SUE) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin für den Zeitraum bis Woche 52 (RR= 0,50; 95 %-KI [0,33; 0,77]; p = 0,001). Es traten Ereignisse über alle Organklassen hinweg ohne Häufung in einem Bereich auf. Unter dem Endpunkt SUE wurden auch Hypoglykämien erfasst, es ergibt sich jedoch kein Anzeichen dafür, dass das Ergebnis mit oder ohne Einbeziehung der Ereignisse zu Hypoglykämien unterschiedlich war. Damit ergibt sich insgesamt für den Endpunkt SUE ein geringerer Schaden der Kombination Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). *Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)* Die Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin führt im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin zu einem statistisch signifikant größeren Anteil von Patienten mit Abbruch wegen UE für den Zeitraum bis Woche 52 (31 (10,5 %) vs. 9 (3 %); RR = 3,46; 95 %-KI [1,67; 7,13]; p < 0,001). Unter dem Endpunkt Abbruch wegen UE wurden auch Hypoglykämien erfasst, das Ergebnis bleibt jedoch auch nach Abzug der Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant. Übelkeit und Dyspepsie

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aus der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* waren die häufigsten Abbruchgründe aufgrund von UE im Dulaglutidarm (jeweils 8 und 3 Patienten) bei einer Gesamtrate von 31 Patienten (10,5 %). Im Kontrollarm waren weder Übelkeit noch Dyspepsie ursächlich für einen Therapieabbruch. Es ergibt sich insgesamt ein größerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) für den Endpunkt Abbruch wegen UE. *Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker ≤ 70 mg/dl)* Für die vorliegende Bewertung wurden die Ergebnisse zu den Endpunkte zu Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik als auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (< 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Für die Endpunkte zu symptomatischen Hypoglykämien mit den Blutzuckergrenzwerten von < 54 md/dl sowie von ≤ 70 mg/dl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Zeitraum bis Woche 52. Es kann daher weder von einem größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) ausgegangen werden. *Schwere Hypoglykämien* In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA)[14], das Kriterium der Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Für diesen Endpunkt lagen somit keine verwertbaren Daten vor. *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts,* Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zeigt sich im direkten Vergleich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Unter Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin traten bei 142 (80,3 %) Patienten ein den Gastrointestinaltrakt betreffendes Ereignis auf gegenüber 54 betroffene Patienten (18,2 %) unter Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro (RR = 2,64; 95 %-KI [2,02; 3,45]; p = < 0,001). Es ergibt sich somit ein größerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Inulins glargin + Inslin lipro, jeweils in Kombination mit oder ohne Metformin. *Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Appetitlosigkeit und Erbrechen* Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Dyspepsie sowie Erbrechen* berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit (RR = 7,63; 95 %-KI [4,02; 14,45]; p < 0,001), Diarrhö (RR = 2,79 [1,67; 4,66]; p = < 0,001), Erbrechen (RR = 7,22 [2,88; 18,15]; p < 0,001), Dyspepsie (RR = 27,09 [3,71; 198,07]; p < 0,001) sowie Appetitlosigkeit

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(RR = 55,19 [3,38; 900,51]; p = 0,001) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem langwirksamen Insulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin jeweils in der Kombination mit oder ohne Metformin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-4 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt[14]. Gemäß der Angaben im öffentlichen Bewertungsbericht der EMA ist studienübergreifend die Inzidenz für „Erbrechen“ nach der ersten Gabe der Studienmedikation am höchsten und erreicht nach einigen Gaben einen „Steady-State“ mit einer mediane Wahrscheinlichkeit für Erbrechen (pro Stunde) von ca. 1% sowie einer medianen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Übelkeit pro Stunde von ca. 2%[18]. Auch gemäß Fachinformation waren die Ereignisse typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant. In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse währen der ersten 2 - 3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab[19]. Daten zur Dauer der nicht schwerwiegenden unerwünschten gastrointestinalen Ereignisse liegen für die Studie AWARD-4 nicht vor.

[14] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBDD_Studienbericht, Zeitpunkt 52 Wochen.

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für den Endpunkt Erbrechen zeigt sich zudem ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest $p = 0,034$). Während bei Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten einer Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vorliegt ist bei Patienten ≥ 65 Jahre der Effekt gleichgerichtet, die Anteile von Patienten mit Erbrechen unterscheiden sich jedoch nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsarmen. Es ergibt sich ein größerer Schaden von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin für die Patientengruppe < 65 Jahre, nicht jedoch für die Patientengruppen ≥ 65 Jahre. *Pankreatitis* Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdominaler Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (Clinical Event Classification (CEC) Group) beurteilt und adjudiziert. In keinen der beiden relevanten Behandlungsarmen traten Pankreatitiden auf. Ein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zur Vergleichstherapie Insulin Glargin + Insulin lispro jeweils in der Kombination mit oder ohne Metformin lässt sich nicht ableiten *Reaktionen an der Injektionsstelle* Reaktionen an der Injektionsstelle wurden als weitere spezifische Nebenwirkungen erhoben. Diese wurden mithilfe von mehreren MedDRA-Terms klassifiziert und beinhalteten (lokale) Ereignisse, die mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder, die von den Prüfärzten als Reaktio-

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz. Es treten keine Behandlungsunterschiede zwischen der den relevanten Behandlungsarmen auf. Ein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zur Vergleichstherapie Insulin Glargin + Insulin lispro jeweils in der Kombination mit oder ohne Metformin lässt sich nicht ableiten. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich ein geringer Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin in Kombination mit Metformin. Dieser ist begründet in der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen. Dem gegenüber steht zwar ein größerer Schaden hinsichtlich der Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie der gastrointestinalen Nebenwirkungen, welcher jedoch nach Abwägung der jeweiligen klinischen Relevanz eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht rechtfertigt. Fazit: In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen verbleiben ein positiver und mehrere negative Effekte für Dulaglutid. In der Abwägung stellen die negativen Effekte für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie und Appetitlosigkeit den Vorteil von Dulaglutid bei den SUE nicht gänzlich infrage. Dennoch führen sie zu einer Abschwächung des Vorteils, sodass sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen von Dulaglutid + einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichsthera-

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pie Metformin + Humaninsulin ergibt. **<u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>** Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie Anhaltspunkt eingeordnet. Da zur Herleitung eines Zusatznutzen von Dulaglutid in der Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Insulin) vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse einer einzelnen randomisierten kontrollierte Studie (AWARD-4) vorgelegt wurde, ist eine Einordnung in der Kategorie „Beleg“ nicht gerechtfertigt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie AWARD-4 als niedrig eingestuft. Auf Ebene der Endpunkte führt die mangelnde Verblindung der Prüfintervention vs. der aktiven Vergleichssubstanz bei subjektiv berichteten Endpunkten zu einem als hoch eingestuftes Verzerrungspotenzial. Entsprechend wurde für folgende Endpunkte das Verzerrungspotenzial abweichend von der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers als hoch eingeschätzt: EQ-5D-VAS, Abbruch wegen UE, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker ≤ 70 mg/dl), Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Pankreatitis, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (auf Basis der SOC-Gesamtrate), Dyspepsie und Reaktionen an der Injektionsstelle. Bei dem Endpunkt SUE handelt es sich demgegenüber um einen Endpunkt mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen. Für die Aussagesicherheit für die Ergebnisse zu diesen Endpunkt kann somit von einem Hinweis

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auf einen geringeren Schaden unter der Behandlung von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin ausgegangen werden. Hinsichtlich der Interpretation der Daten zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen ist festzustellen, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbunden sind. Es ist daher fraglich, inwieweit einzelne Symptome getrennt voneinander und als eine jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können bzw. es zu einer Überschätzung des durch Dulaglutid verursachten Schadens kommt. In Bezug auf die unter einer Behandlung mit Dulaglutid auftretenden spezifischen Nebenwirkungen in Form von Ereignissen, die den Gastrointestinaltrakt betreffen, ist zudem anzumerken, dass sich diese auch als Abbruchgründe im Endpunkt *Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)* wiederfinden und es somit zu einer doppelten Betrachtung und damit ggf. zu einer Überschätzung von Schadensaspekten in der Kategorie Nebenwirkungen kommt. Detaillierte Angaben zum zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte während der Studie liegen nicht vor. Es sind lediglich Angaben zu den Zeitpunkten 0, 26 und 52 Wochen vorhanden. Aus der Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert von < 6,5 bzw. < 7 (zu Woche 52 im 1,5 mg Dulaglutid-Behandlungsarm: 36,7 % bzw. 58,5 % vs. im Insulin glargin-Behandlungsarm: 30,4 % bzw. 49,3 %) ergeben sich jedoch keine Hinweise darauf, dass sich die Blutzuckersenkung zwischen dem Dulaglutid-Behandlungsarm und dem Insulin-Behandlungsarm deutlich unterscheidet. Es ist somit nicht von einer eingeschränkten Interpretierbarkeit

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Studienergebnisse (beispielsweise für den Endpunkt Hypoglykämie) auszugehen. In der Abwägung der Effekte unter einer Behandlung mit Dulaglutid für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird der Hinweis auf einen geringeren Schaden in der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt SUE durch die Anhaltspunkte für einen größeren Schaden bei insgesamt sieben Endpunkten der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen abgeschwächt. Die für die Endpunkte *Abbruch wegen UE*, *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie* und *Appetitlosigkeit* vorliegenden Nachteile stellen den Vorteil von Dulaglutid bei den SUE jedoch nicht gänzlich in Frage. In der Gesamtbetrachtung weist die Studie AWARD-4 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene in Verbindung mit einem zumeist hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aufgrund mangelnder Verblindung der Prüfintervention vs. der aktiven Vergleichssubstanz auf. Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, die sich insbesondere hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen ergeben könnten, rechtfertigen eine Herabstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt, so dass hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird. **Fazit:** Für die Behandlung erwachsener Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung liegt in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Dulaglutid in Kom-

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Humaninsulin vor. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Dulaglutid (in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Vor dem Hintergrund der fehlenden Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten und zur Sicherheit sowie der Abschwächung des Vorteils bei der Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen durch als kontrollierbar und behandelbar eingestuften gastrointestinalen nicht schwere Nebenwirkungen kann insgesamt nicht von einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ausgegangen werden. Eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen ist daher nicht gerechtfertigt. Für die Kombination von Dulaglutid in Kombination mit Insulin außer der ausschließlichen Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor.
Den Konzept einer partnerschaftlichen Medizin folgend, möchte ich nun im spezifischen Blick auf den Einsatz von Dulaglutide hervorstreichen, dass eine einmal wöchentliche Gabe dieses GLP 1 Rezeptoragonisten einen herausragenden Vorteil bietet. Der natürliche Verlauf des Typ 2 Diabetes zwischen Betazellversagen und Insulinresistenz macht eine eskalierende Therapie zur Vermeidung von chronischen Folgekomplikationen häufig notwendig. Diese Eskala-	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM- NutzenV). Vorteile, die bspw.aus der Applikationsfrequenz, Applikationsart oder eines verzögerten Insulineinsatzes abgeleitet werden, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tion einer Therapie sollte unter Vermeidung von Hypoglykämien erfolgen (siehe DDG und ADA / EASD Konsensuspaper 2015 (1)) Meine Erfahrung in der Beratung des Patienten, bei dem ich die Erweiterung einer bestehenden Diabetestherapie zusätzlich mit einem GLP 1 Rezeptoragonisten für notwendig und entsprechend der Zulassung sinnreich erachte, zeigt, dass sich die Patienten über den Vorteil einer wöchentlichen Gabe sehr bewusst sind. Im Einsatz seit Zulassung entscheiden sich die Patienten, wenn sie die marktverfügbaren GLP Rezeptoragonisten dargestellt bekommen, für die Verwendung eines Präparates, welches nur einmal in der Woche injiziert wird. Gerade diese bequeme Art einer Diabetestherapie wird von meinen Patienten immer wieder benannt. Ich halte diese Reflexion aus dem Diabetologischen Alltag für eine Entscheidungsfindung des GBA wichtig, da Studien diesen Punkt einer patientenorientierten, individualisierten Therapie häufig nicht abbilden oder in der Bewertung der bewertenden Instanz keine Wahrnehmung erhielten. Die Anwendung unabhängig von der Tageszeit oder von Mahlzeiten, Bewegung und / oder dem aktuellen Blutzuckerwert möchte ich ebenfalls als Vorteil hervorstreichen. Wiederholt ist es mir passiert, dass nach Darstellung aller therapeutischer Optionen und Berücksichtigung persönlicher Belange und Notwendigkeiten, Patienten sich gegen eine OAD Therapie und für die zu injizierende Dulaglutidetherapie aus den vorgenannten Gründen entschieden haben.	widerspiegeln.
Die Entscheidung der Patienten ist jedoch nicht allein an die wöchentliche Gabe des GLP 1 Rezeptoragonisten Dulaglutide gekoppelt. Da es	

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Wiesner, FA für Innere Medizin / Endokrinologe / Diabetologe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
für diese Applikation einen weiteren Marktmitbewerber gibt, werden in der Schulung und Beratung meiner Patienten auch die Art und Technik der Injektion dargestellt. Denn nur was man kennt, kann man bewerten und beurteilen. Die explizierte Einfachheit des Einmalpens, bei dem das Medikament auf Knopfdruck nicht sichtbar injiziert / freigesetzt wird, überzeugt häufig auch einer Injektionstherapie gegenüber skeptischen Patienten. Die beim Dulaglutidepen unsichtbare Nadel und die Schnelligkeit des Vorgangs sind aus meiner Sicht zu benennende Gründe, warum Patienten Ihre Entscheidung treffen. Es erscheint mir zusammengefasst daher wichtig, dass im Versorgungsalltag Ärzte unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten handelnd und informierte Patienten gemeinsame, partnerschaftliche Entscheidungen treffen, die unter dem Aspekt Applikationsart, -häufigkeit und –modus dazu beitragen, dass eine Therapieadhärenz und Therapieerfolg erreicht wird.	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten: keine

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis:

1. **http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Internationale_Statements/Dia_Care-2015-Inzucchi-140-9_EASD_ADA_Statement.pdf**

5.7 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	26.05.2015
Stellungnahme zu	Dulaglutid, Trulicity®
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin *Tina Orben, Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 01.04.2015 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Dulaglutid, (Trulicity®) von Lilly Deutschland GmbH (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/157/). Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als: *Monotherapie:* Sofern bei Patienten, für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann. *Kombinationstherapie:* In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann. Für die oben genannten Indikationen wurden folgende Interventionen mit den entsprechend vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) vom IQWiG bewertet. Dabei wird für Dulaglutid + ein kurzwirksames Insulin mit oder ohne Metformin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gesehen. Für die übrigen Interventionen sah das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an.	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Indikation	**Fragestellung des pU**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA**	
Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein nicht zu einer ausreichenden Blutzucker-kontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegen-anzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist	Dulaglutid als Monotherapie	Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid)	
Zweifachkombinations-therapie mit einem OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Dulaglutid + Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) *(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinfo mation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin a Therapieoption einzusetzen)*	
Dreifachkombinations-therapie mit 2 OAD, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	Dulaglutid + Metformin + Glimepirid	Metformin plus Humaninsulin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsuli wenn Metformin gemäß Fachinformatio unverträglich oder nicht ausreichend wirksa ist)*	
Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin	Metformin plus Humaninsulin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsuli wenn Metformin gemäß Fachinformatio unverträglich oder nicht ausreichend wirksa ist)*	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Andreas Barthel, Endokrinologikum Ruhr, Bochum) sowie einer 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.	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.
Nichtberücksichtigung indirekter Vergleiche aufgrund fehlender Ähnlichkeit der Studien Für die Zweifachkombination von Dulaglutid und Metformin legt der pU insgesamt 4 indirekte Vergleiche vor. 3 mit dem Brückenkomparator Sitagliptin und einen mit dem Brückenkomparator	Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer vier indirekte Vergleiche vorgelegt. - Indirekter Vergleich I (Studien H9X-MC-GBCF (AWARD-5, im

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Liraglutid. Von diesen 4 vorgelegten indirekten Vergleichen wird lediglich 1 indirekter Vergleich vom IQWiG akzeptiert: • Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und HARMONY 3 (Glimepirid + Metformin) über den Brückenkomparator Sitagliptin. Die 3 weiteren vom Hersteller vorgelegten indirekten Vergleiche wurden vom IQWiG nicht herangezogen: • Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und Arechavaleta 2011 (Glimepirid + Metformin) • Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und Nauck 2007 /Seck 2010 (Glipizid + Metformin) • Studien AWARD-6 (Dulaglutid + Metformin) und LEAD-2 (Glimepirid + Metformin) Die Ablehnung der indirekten Vergleiche wird dabei u. a. mit der mangelnden Ähnlichkeit der eingeschlossenen Patientenpopulationen hinsichtlich des HbA1c- Ausgangswerts begründet: *„Die Patientenpopulationen der beiden Studien AWARD-5 und Arechavaleta 2011 sind nicht vergleichbar. Der HbA1c-Wert sollte gemäß Einschlusskriterien in der Studie AWARD-5 zwischen 7 und 9,5 % und in der Studie Arechavaleta 2011 zwischen 6,5 und 9,0 % liegen. Der pU legt in Modul 4 B zwar eine Sensitivitätsanalyse für die Studie AWARD-5 vor, mit dem Ziel die Patientenpopulation hinsichtlich des HbA1c-Wertes an die Population der*	Folgenden AWARD-5 genannt, Dulaglutid + Metformin) und Arechavaleta 2011 (Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin) - Indirekter Vergleich II (Studien H9X-MC-GBDE (AWARD-6, im Folgenden AWARD-6 genannt, Dulaglutid + Metformin) und LEAD-2 (Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Liraglutid + Metformin) - Indirekter Vergleich III (Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und Nauck 2007/Seck 2010 (Glipizid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin) - Indirekter Vergleich IV (Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und GLP 112753 (HARMONY 3, im Folgenden HARMONY 3 genannt, Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin) **Indirekte Vergleiche I, II und III** Der indirekte Vergleich zwischen der Studien AWARD-5 und Arechavaleta 2011 (30 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da zum einen die Daten zu den Nebenwirkungen unvollständig waren und damit keine sachgerechte Gesamtaussage zum Zusatznutzen möglich ist. Zum anderen waren die Studienpopulationen der beiden Studien nicht hinreichend ähnlich. Gemäß der Einschlusskriterien in der Studie AWARD-5 sollte der HbA1c-Ausgangswert zwischen 7 und 9,5 % und in der Studie Arechavaleta 2011 zwischen 6,5 und 9,0 % liegen. Auch nach einer vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Sensitivitätsanalyse für die Studie AWARD-5 mit dem Ziel die Patientenpopulation hinsichtlich des HbA1c-Wertes an die Population der Studie

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie Arechavaleta 2011 anzugleichen. Dies ist jedoch nur für die Obergrenze des HbA1c-Wertes und nicht für die Untergrenze möglich. Daher bleiben relevante Unterschiede im mittleren HbA1c-Ausgangswert zwischen den Patientenpopulationen der betreffenden Behandlungsarme auch in der Sensitivitätsanalyse bestehen. Entsprechend lag der mittlere HbA1c-Ausgangswert in der Studie AWARD-5 mit 7,8 % oberhalb des Wertes in der Studie Arechavaleta 2011 (7,5 %).“ *„Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-6 und LEAD-2 (26 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da die Populationen in Bezug auf den Ausgangs-HbA1c-Wert nicht hinreichend ähnlich waren. […] die mittleren HbA1c-Ausgangswerte der Studienpopulationen in den betreffenden Behandlungsarmen unterscheiden sich relevant voneinander (0,3%)* Vor dem Hintergrund der Studienlage ist der vfa der Ansicht, dass sich die Studienpopulationen zwar hinsichtlich des HbA1c-Ausgangswerts leicht unterscheiden, dies einer Auswertung in einem indirekten Vergleich jedoch nicht prinzipiell entgegensteht und bei der Bewertung der Ergebnissicherheit berücksichtigt werden sollte. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass das vom IQWiG geforderte Maß an Ähnlichkeit eine nur in sehr seltenen Fällen realisierbare Anforderung an indirekte Vergleiche darstellt.	Arechavaleta 2011 anzugleichen, bleiben relevante Unterschiede im mittleren HbA1c-Ausgangswert zwischen den Patientenpopulationen der betreffenden Behandlungsarme bestehen. Entsprechend lag der mittlere HbA1c-Ausgangswert in der Studie AWARD-5 mit 7,8 % oberhalb des Wertes in der Studie Arechavaleta 2011 (7,5 %). Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-6 und LEAD-2 (26 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da einerseits die Populationen der jeweiligen Studien in Bezug auf den Ausgangs-HbA1c-Wert nicht hinreichend ähnlich (Abweichung von 0,3 % zwischen den betreffenden Studienarmen) waren und andererseits auch die Senkung der HbA1c-Werte in den jeweiligen Liraglutidarmen der beiden Studien nicht vergleichbar war (Unterschied von 0,44 %). Weiterhin war in der Studie LEAD-2 nicht sichergestellt, dass die Patienten die für sie maximal tolerierbare Metformindosis erhalten hatten, da die tägliche Metformindosis nur bis maximal 2000 mg auftitriert werden konnte, so dass nicht für alle Patienten davon ausgegangen werden kann, dass diese tatsächlich das Einschlusskriterium „wenn Metformin alleine den Blutzucker nicht ausreichend senkt“ erfüllen. Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 (104 Wochen) wurde zunächst als ungeeignet für die Nutzenbewertung eingestuft, da aufgrund einer bestehenden Unvollständigkeit der Daten zu den Nebenwirkungen keine sachgerechte Gesamtaussage zum Zusatznutzen möglich ist. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten für den indirekten Vergleich III eingereicht. Auch nach Betrachtung der Gesamtheit der vorliegenden Daten ist der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 für die Ableitung des Zusatznutzens von Dulaglutid nicht geeignet, da die Studienpopulationen der beiden Stu-

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dien nicht hinreichend ähnlich sind. Die Studie AWARD-5 schließt Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 7,0 % und 9,5 % ein, die Studie Nauck 2007/Seck 2010 Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 6,5 % und 10 % ein. Es bestehen zudem relevante Unterschiede im mittleren HbA1c-Ausgangswert: Bei Patienten der AWARD-5 Studie liegen die HbA1c-Ausgangswerte im Mittel bei 8,15 %, bei Patienten der Nauck 2007/Seck 2010-Studie bei 7,65 %. Die eingeschlossenen Patientenpopulationen sind daher insgesamt nicht ausreichend ähnlich. Die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Sensitivitätsanalyse auf Basis einer Anpassung der Einschlusskriterien der AWARD-5-Studie an die der Studie Nauck 2007/Seck 2010 kann keine ausreichende Ähnlichkeit der Populationen herstellen. **Indirekter Vergleich IV** AWARD-5 (Dulaglutid-Studie) Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie (Phase II/III) zum Vergleich von Dulaglutid und Sitagliptin jeweils in der Kombination mit Metformin, die in zwei Stadien unterteilt war. Stadium I diente der Dosisfindung, im Stadium II wurden zwei Behandlungsarme ausgewählt und fortgeführt. Dies waren die Dosierungen 0,75 mg 1 x wöchentlich bzw. 1,5 mg Dulaglutid 1 x wöchentlich. Die Auswahl erfolgte anhand eines prädefinierten Clinical utility index (CUI), in den die Veränderungen vom HbA1c-Ausgangswert, des Gewichts, des Pulses und des diastolischen Blutdrucks eingingen. In Stadium II der Studie wurden 972 Patienten im Verhältnis 2:2:2:1 in

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die ausgewählten Behandlungsarme Dulaglutid (0,75 mg/Woche), Dulaglutid (1,5 mg/Woche), Sitagliptin und Placebo (nach 26 Wochen[1] gefolgt von Sitagliptin) (jeweils in Kombination mit Metformin) randomisiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind 2 der 4 Behandlungsarme relevant (1,5 mg/Woche Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Sitagliptin in Kombination mit Metformin). In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die Metformin oder ein anderes orales Antidiabetikum in der Monotherapie oder eine Kombinationstherapie von Metformin mit einem anderen oralen Antidiabetika erhalten hatten und unter dieser Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten (HbA1c-Wert ≥ 7 % und ≤ 9,5 % zu Beginn der Run-in-Phase). 88,2 % bzw. 86,3 % (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) der Patienten in dieser Studie bekamen bei Studieneinschluss Metformin (als Mono- oder Zweifachkombination). Zudem waren auch Patienten ohne Vorbehandlung mit unzureichender Blutzuckerkontrolle, definiert als HbA1c-Wert ≥ 8 % und ≤ 9,5 % zu Beginn der Run-in-Phase eingeschlossen (Anteil unter 10 %). Die Studie umfasste nach dem Screening eine Lead-in-Phase mit einer Dauer von bis zu 11 Wochen, eine 104-wöchige Behandlungsphase (Stadium I und II) und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase. Die Patienten mussten vor Randomisierung mindestens 6 Wochen eine stabile Metformin-Dosis von ≥ 1500 mg/Tag erhalten haben, ggf. zusätzliche orale Antidiabetika wurden in der Lead-in-Phase abgesetzt. Die Studie AWARD-5 war darauf ausgelegt, eine Patientenpopulation einzuschließen, die trotz Monotherapie mit Metformin mit einer Dosis ≥

[1] Ausgehend vom Beginn der Studie mit Stadium I.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1500 mg täglich eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweist. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Patienten weitgehend der Zielpopulation des oben genannten Anwendungsgebietes von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin entsprechen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 Behandlungswochen. Die Patienten erhielten je nach Behandlungsarm 1,5 mg/Woche Dulaglutid oder 100 mg/Tag Sitagliptin (sowie zusätzlich jeweils ≥ 1500 mg/Tag Metformin). Eine bedarfsabhängige Eskalation der Studienmedikation war nicht vorgesehen. Eine Notfallmedikation war in dieser Studie nicht erlaubt. Bei persistierenden Hypergly-kämien mit Blutglukosewerten über prädefinierten Grenzwerten mussten die Patienten die Studie abbrechen. HARMONY 3 (Glimepirid-Studie) Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte doppelblinde vierarmige Zulassungsstudie (Phase III) von Albiglutid mit einer Behandlungsphase von insgesamt 156 Wochen. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag über mindestens 8 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Wert ≥ 7% und ≤ 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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	104 erreicht hatten. Es wurden insgesamt 1049 Patienten im Verhältnis 3:3:3:1 in die 4 Behandlungsarme Albiglutid + Metformin, Glimepirid + Metformin, Sitagliptin + Metformin und Placebo + Metformin randomisiert. In den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarmen wurden 317 Patienten mit Glimepirid in Kombination mit Metformin sowie 313 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 104 Wochen. Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit einer fixen Dosis von 100 mg/Tag Sitagliptin oder eine Dosis von 2 mg/Tag Glimepirid behandelt, die ab Woche 4 maskiert auf 4 mg/Tag erhöht werden konnte. Insgesamt haben 57 % der Patienten im Glimepiridarm im Verlauf der Studie eine Dosiserhöhung erhalten. Diese Dosiserhöhung erfolgte im Mittel nach 41,6 Wochen[2]. In den beiden Behandlungsarmen Sitagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin zeigt sich insgesamt ein weitgehend einheitliches Bild der HbA1c-Verläufe. Die maximale Differenz im HbA1c-Wert zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt bei ca. 0,2 Prozentpunkten. Eine hyperglykämische Notfallmedikation war nach Wahl des Prüfarztes zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. Patienten, die eine

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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dosiserhöhung der Studienmedikation erhalten hatten, mussten diese höhere Dosis für mindestens 4 Wochen erhalten haben, bevor eine hyperglykämische Notfallmedikation eingesetzt werden konnte. *Ähnlichkeit der Studien* In beiden Studien (AWARD-5 (Dulaglutid-Studie) und HARMONY 3 (Glimepirid-Studie)) entsprechen die Patienten weitgehend der Zielpopulation (unzureichende Blutzuckereinstellung trotz einer Monotherapie mit Metformin (≥ 1500 mg/Tag)). Hinsichtlich der Charakteristika Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, HbA1c-Wert zu Studienbeginn (~8,1 % in allen Behandlungsarmen) und BMI besteht weder zwischen den Studien noch zwischen den einzelnen Armen der jeweiligen Studien ein relevanter Unterschied. Das mittlere Gewicht der Patienten in der Studie AWARD-5 war mit 86,7 bzw. 86,0 kg (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) etwas niedriger als in der Studie HARMONY 3 (90,3 bzw. 91,8 kg im Sitagliptin- bzw. Glimepiridarm). Da keine maßgeblichen Unterschiede hinsichtlich der Studienpopulation zwischen den Studienpopulation aus den vorliegenden Daten hervorgehen, kann von einer hinreichenden Ähnlichkeit für einen adjustierten indirekten Vergleich ausgegangen werden. Ein Vergleich der HbA1c-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin (AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine stärke Reduktion des HbA1c-Wertes in den ersten drei Monaten der Behandlung mit Dulaglutid als unter einer Behandlung mit Glimepirid. Somit führt das eingesetzte Glimepirid-Regime wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten unter Glimepirid. Die Vergleichbarkeit des Brückenkomparators (Sitagliptin + Metformin)

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wird für die vorliegenden Studien als ausreichend angesehen, da zum einen die Dosierung identisch war (100 mg/Tag Sitagliptin in Kombination mit ≥ 1500 mg/Tag Metformin.) und zum anderen eine vergleichbaren Senkung des HbA1c-Wertes in den Sitagliptinarmen beider Studien beobachtet wurde. Insgesamt werden die beiden Studien AWARD-5 und HARMONY 3 als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen. **<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>** Zu den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher[3] <u>Mortalität und Morbidität</u> *Mortalität* Die Gesamtmortalität wurde in den Studien nicht als eigener Endpunkt erhoben, aber im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee. In der Studie AWARD-5 traten insgesamt ein Todesfall unter Dulaglutid + Metformin auf. In der HARMONY 3 Studien traten insgesamt drei Todesfälle unter Glimepirid + Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch

[3] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt. *Morbidität* Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität lagen keine für einen direkten oder indirekten Vergleich verwertbaren Daten für Dulaglutid (in Kombination mit Metformin) vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. *Ergänzende Endpunkte* Der in beiden Studien gewählte primäre Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 - 12 Wochen. Er wurde sowohl für die Studie AWARD-5 als auch für die Studie HARMONY 3 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Ein Vergleich der HbA1c-Werte unter Dulaglutid + Metformin (AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine stärkere Reduktion des HbA1c-Wertes bei einer Behandlung mit Dulaglutid als unter einer Behandlung mit Glimepirid. Die Veränderung zum Zeitpunkt Woche 104 ist statistisch signifikant (Mittelwertdifferenz = -0,59 [-0,84; -0,34]; p = <0,001). Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3,17, 95 %-KI [-4,09; -2,25], p <0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. <u>Lebensqualität</u> Es liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich. <u>Nebenwirkungen</u> *Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)* Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt "Studienabbrüche wegen UE" ist zu berücksichtigen, dass in der Studie AWARD-5 eine "persistierende Hyperglykämie" anhand strikter Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA1c definiert war, und dass Patienten, die diese Kriterien erfüllten, die Studie wegen unzureichender glykämischer Kontrolle beenden mussten und diese Studienabbrüche in die Gesamtzahl der Studienabbrüche eingehen. Im Unterschied hierzu war in der Studie HARMONY 3 eine hyperglykämische Notfallmedikation innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die im Vergleich zu der in HARMONY 3 erfolgte striktere Operationalisierung in der Studie AWARD-5 kann zu einer höheren Anzahl von Studienabbrüchen sowohl wegen unzureichender glykämischer Kontrolle als auch wegen UE/Tod führen und kann damit ggf. zu einer Überschätzung der Anzahl an Therapieabbrüchen zuungunsten von Dulaglutid zur Folge haben. *Symptomatische Hypoglykämien* Hinsichtlich der nicht schweren Hypoglykämien wurden die Ergebnisse der Endpunkte zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik als auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (≤ 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen mit einem Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl vor. Eine Analyse der Hypoglykämien mit einem niedrigeren Blutzuckerschwellenwert (≤ 54 mg/dl) besitzen zwar eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz, entsprechende Ergebnisse für den Sitagliptin- und Glimepiridarm der Studie HARMONY 3 sind jedoch nicht publiziert. Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin (RR= 0,18; 95 %-KI [0,06; 0,51]; p = 0,001). Für die Studie HARMONY 3 wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte mit Ausnahme der schweren und symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker < 70 mg/dl) als niedrig eingestuft. Die Endpunkte der schweren und symptomatischen Hypoglykämien wurden aufgrund der Unsicherheiten zum Einsatz von Glimepirid in der Studie als potenziell

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verzerrt eingestuft. Dies ergibt sich aus dem in der Studie angewendeten Dosierungsschema von Glimepirid. Gemäß Zulassung beträgt die Anfangsdosierung von Glimepirid 1 mg. Auch eine initiale Gabe von 2 mg Glimepirid ist aus der Angabe der Fachinformation ableitbar. Eine schrittweise Erhöhung, bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid ist gemäß Fachinformation möglich. Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid pro Tag verbessern nur in Einzelfällen die Wirkung. In der vorliegenden Studie wurde eine Anfangsdosierung von 2 mg eingesetzt, bei Bedarf konnte eine maskierte Dosiserhöhung auf 4 mg Glimepirid erfolgen. Die Dosierungen 1 und 3 mg Glimepirid standen zwar nicht zur Verfügung, die Patienten hatten jedoch im Mittel einen hohen Ausgangs-HbA1c Wert von 8,1 % und Nüchtern-Blutzuckerwerte zwischen 160 - 180 mg/dl in beiden Behandlungsarmen, die eine Anfangsdosierung von 2 mg Glimepirid, auch unter Berücksichtigung des Versorgungsalltags in Deutschland, rechtfertigen. Ein Vergleich der HbA1c-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin (in der Studie AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (in der Studie HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine Reduktion des HbA1c-Wertes durch Dulaglutid (1,5 mg) bereits in den ersten 3 Monaten der Behandlung (-1,26 %), welche die maximale unter Glimepirid beobachtete Reduktion (ca. -0,82 % zu Woche 12)[4] deutlich übertrifft. Das in der Studie HARMONY 3 eingesetzte Glimepirid-Therapieregime führt daher wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten des Glimepiridarms der Studie HARMONY 3 im Vergleich zu den Patienten des Dulaglutidarms

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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Studie AWARD-5. Hieraus ergibt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ein geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin). *Schwere Hypoglykämien* In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA)[5], das Kriterium der Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Da in den beiden relevanten Studienarmen in dem vorliegenden Auswertungszeitraum keine Ereignisse auftraten, bleibt dies ohne Konsequenzen für die Bewertung, ein größerer oder geringerer Schaden für Dulaglutid + Met-

[5] 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: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	formin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist damit nicht belegt. *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* Für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* ((SOC[6]) nach MedDRA[7]) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es lässt sich daher weder ein größerer noch ein geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) ableiten. *Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen* Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz* und *Dyspepsie* berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit (Relatives Risiko (RR) = 3,32; 95 %-KI [1,50; 7,38]; p = 0,003), Diarrhö (RR = 3,11; 95 %-KI [1,48; 6,52]; p = 0,003) und Erbrechen (RR = 4,64; 95 %-KI [1,68; 12,85]; p = 0,003) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-5 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt[8]. Gemäß der Angaben im öffentlichen Bewertungsbericht der EMA ist studienübergreifend die Inzidenz für „Erbrechen“ nach der ersten Gabe der Studienmedikation am höchsten und erreicht nach einigen Gaben

[6] System Organ Class.
[7] Medical Dictionary for Regulatory Activities.
[8] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBCF_Studienbericht; Zeitpunkt 52 Wochen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einen „Steady-State“ mit einer medianen Wahrscheinlichkeit für Erbrechen (pro Stunde) von ca. 1 % sowie einer medianen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Übelkeit pro Stunde von ca. 2 %[9]. Auch gemäß Fachinformation von Dulaglutid waren die Ereignisse typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant. In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse währen der ersten 2 – 3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab[10]. Hinsichtlich der Dauer der gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse *Übelkeit, Diarrhoe* und *Erbrechen* ist gemäß Studienbericht[11] festzustellen, dass unter einer Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit Metformin die mediane Dauer dieser unerwünschten Ereignisse zwischen 3 und 14 Tagen lag, die mittlere Dauer jedoch zwischen 13 und 104 Tagen und damit für einen Teil der Patienten die nicht schweren Nebenwirkungen *Übelkeit, Diarrhoe* und *Erbrechen* nicht nur vorübergehender Natur waren. Im Einzelnen lag die mittlere Dauer des Endpunktes Übelkeit bei 104 Tagen, bei einer medianen Dauer von 14 Tagen. Bei 25 % der Patienten mit Ereignis Übelkeit (17,4%) hielt diese zwischen ein und vier Tage, bei weiteren 25 % mehr als 67 bis hin zu 729 Tage an. Für den Endpunkt

[9] EPAR Trulicity, Seiten 52 und 123, Stand September 2014.
[10] Fachinformation Trulicity® (Stand November 2014).
[11] Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBCF_Studienbericht, Zeitpunkt 24 Monate.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erbrechen (aufgetreten bei 13,5% der Patienten) lag die mittlere Dauer bei 13 Tagen, bei einem Median von 3 Tagen. Bei 25 % der Patienten mit diesem Ereignis hielt das Erbrechen zwischen ein und zwei Tage; bei weiteren 25 % mehr als 8 bis hin zu 190 Tage an. Für den Endpunkt Diarrhoe (aufgetreten bei 16,1% der Patienten) lag die mittlere Dauer bei 64 Tagen, bei einem Median von 8 Tagen. Bei 25 % der betroffenen Patienten hielten die Durchfälle zwischen ein und drei Tage, bei weiteren 25 % mehr als 25 bis hin zu 710 Tage an. Angaben über die Dauer der gastrointestinalen Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Hinsichtlich der Interpretation der Daten zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen ist festzustellen, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbunden sind. Es ist daher fraglich, inwieweit einzelne Symptome getrennt voneinander und als eine jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können bzw. es zu einer Überschätzung des durch Dulaglutid verursachten Schadens kommt. Für die Endpunkte Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen ergibt sich in der Gesamtansicht der vorgelegten Daten ein größerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). *Reaktionen an der Einstichstelle* Da es sich bei Dulaglutid um einen Wirkstoff handelt, das subkutan injiziert wird, werden Reaktionen an der Injektionsstelle als weitere spezifi-

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sche Nebenwirkung in die Bewertung zum Zusatznutzen eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legt zu diesem Endpunkt keine eigene Auswertung vor. Für den Endpunkt *Reaktionen an der Injektionsstelle* (SOC) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich damit kein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Glimepirid. *Pankreatitis* Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdominneller Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (Clinical Event Classification (CEC) Group) beurteilt und adjudiziert. Bei keinem Patienten in den beiden relevanten Behandlungsarmen, Dulaglutid + Metformin und Glimepirid + Metformin, trat eine durch ein unabhängiges Komitee bestätigte Pankreatitis auf. Es ergibt sich somit kein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Glimepirid. Langzeitdaten für Dulaglutid zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen stehen einem Vorteil von Dulaglutid bei der Vermeidung symptomatischer, nicht schwerwiegenden Hypoglykämien (Blutzucker <70

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mg/dl) Nachteile bei mehreren anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten gastrointestinalen Ereignissen, nämlich dem Auftreten von Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen, gegenüber. Diese gastrointestinalen Nebenwirkungen sind für einen relevanten Anteil der Patienten (mind. 25 % der Patienten mit Ereignis) nicht nur vorübergehender Natur, sondern treten langfristig auf. Nach Abwägung der klinischen Relevanz der Vor- und Nachteile bei den unerwünschten Effekten ist ein Zusatznutzen für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Glimepirid nicht belegt. Fazit: Für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt, ist auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Glimepirid auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV nicht belegt.
Nichtberücksichtigung indirekter Vergleiche aufgrund unvollständiger Ergebnisse zu Nebenwirkungen Das IQWiG berücksichtigt 2 vom Hersteller vorgelegte indirekte Vergleiche nicht und begründet dies damit, dass in beiden Fällen die vorgelegten Daten zu Nebenwirkungen nicht vollständig wären und damit keine sachgerechte Gesamtaussage zum Zusatznutzen möglich sei (AWARD-5 und Arechavaleta 2011 bzw. AWARD-5 und Nauck 2007 / Seck 2010). Nach Angaben des IQWiG waren diese Daten zwar nicht in den öffentlich verfügba-	Siehe Ausführungen Seite 416 ff.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ren Publikationen enthalten, jedoch hätte der Hersteller diese aus der Nutzenbewertung von Sitagliptin (A13-02) entnehmen können. *„AWARD-5 und Arechavaleta 2011: Zudem legt der pU kein vollständiges Bild zu den Nebenwirkungen vor. Es fehlt in Modul 4 B eine Analyse des Endpunkts der symptomatischen Hypoglykämien. Diese sind in der Publikation Arechavaleta 2011 zwar nicht enthalten, der pU hätte diese jedoch aus der Nutzenbewertung von Sitagliptin (A13-02) entnehmen können [17], in der diese Studie eingeschlossen war. Darüber hinaus liegen auch keine Daten zu spezifischen unerwünschten Ereignissen, wie beispielsweise Übelkeit oder Erbrechen, vor, die im vorliegenden Fall bewertungsrelevant sind.“* *„AWARD-5 und Nauck 2007 / Seck 2010: Auch hier legt der pU legt kein vollständiges Bild zu den Nebenwirkungen vor. Es fehlen in Modul 4 B Daten zu symptomatischen Hypoglykämien. Diese hätten ebenso aus der der Nutzenbewertung zu Sitagliptin (A13-02) [17] entnommen werden können. Der indirekte Vergleich ist daher nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem OAD abzuleiten.“* Die Forderung des IQWiG nach einer zusätzlichen Betrachtung weiterer Quellen (wie z. B. IQWiG Nutzenbewertungen) zur Identifizierung relevanter Daten zu Nebenwirkungen ist nicht nachvollziehbar. Solche zusätzlichen Anstrengungen sind gemäß der VerfO des G-BA im Rahmen der Anforderungen an das Herstel-	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
lerdossier nicht vorgesehen. Es besteht demnach keine Notwendigkeit zur Hinzunahme dieser Quellen. Es ist deshalb darauf zu achten die Bewertung des indirekten Vergleichs und ggf. auftretender „Datenlücken“ auch vor dem Hintergrund der bestehenden Anforderungen an die Dossiererstellung zu bewerten.	
Gewichtung der Endpunkte Für den anerkannten, adjustierten indirekten Vergleich aus den Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und HARMONY 3 (Glimepirid + Metformin) liegen nach Aussage des IQWiG keine maßgeblichen Unterschiede hinsichtlich der Studienpopulation vor. Auch die Vergleichbarkeit des Brückenkomparators wird als ausreichend angesehen, das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft, ebenso das Verzerrungspotential auf Endpunktebene (ausgenommen der schweren und symptomatischen Hypotglykämien). In der Gesamtschau der Ergebnisse verbleibt ein positiver Effekt „*in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für bestätigte, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) mit einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich). Negative Effekte liegen in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für die 3 Endpunkte Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö mit Anhaltspunkten für einen größeren Schaden (Ausmaß: jeweils beträchtlich) vor.*“ Zusammenfassend sieht das IQWiG jedoch keinen Beleg für einen Zusatznutzen. Es stellt sich erneut die Frage der Gewichtung	In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen stehen einem Vorteil von Dulaglutid bei der Vermeidung symptomatischer, nicht schwerwiegenden Hypoglykämien (Blutzucker <70 mg/dl) Nachteile bei mehreren anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten gastrointestinalen Ereignissen, nämlich dem Auftreten von Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen, gegenüber. Diese gastrointestinalen Nebenwirkungen sind für einen relevanten Anteil der Patienten (mind. 25 % der Patienten mit Ereignis) nicht nur vorübergehender Natur, sondern treten langfristig auf. Nach Abwägung der klinischen Relevanz der Vor- und Nachteile bei den unerwünschten Effekten ist ein Zusatznutzen für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Glimepirid nicht belegt.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Endpunkte. Hierbei ist es zwingend erfoderlich medizinische Experten im Bereich der Diabetologie einzubeziehen und darüber hinaus auch Patientenpräferenzen als Entscheidungsunterstützung heranzuziehen. Auch in der Intervention Dulaglutid + Insulin mit oder ohne OAD verbleiben in der Gesamtschau ein positiver Effekt und mehrere negative Effekte unterschiedlicher Ergebnissicherheit aber gleichen Ausmaßes. Hier kommt das IQWiG zu dem Ergebnis Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei Dulaglutid + ein kurzwirksames Insulin +/- Metformin.	Der Endpunkt „Patientenpräferenz“, ist nicht geeignet, Effekte auf patientenrelevante Endpunkte wie Morbidität und/oder gesundheitsbezogene Lebensqualität valide zu erfassen und somit einen patientenrelevanten Zusatznutzen in den entsprechenden Domänen nachzuweisen. Vorteile, die bspw. aus der der Applikationsart o.ä. abgeleitet werden, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln.
Endpunkt Gewicht 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.	In Studien zu Dulaglutid wurde eine Gewichtsreduktion beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität Lebensqualität und Nebenwirkungen (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.
Zu 2.8.5.2.4.3 Ergebnisse Hinsichtlich des Umgangs mit dem EQ-5D Index und VAS ergibt sich eine abermals nicht nachvollziehbare und nicht verfahrenskonsistente Situation hinsichtlich der Wertigkeit und der Interpretation dieses Endpunktes im Verfahren seitens des IQWiG und	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
des G-BA. In einer retrospektiven chronologischen Betrachtung der abgeschlossenen Verfahren ergeben sich nunmehr mehrere, je nach Verfahren abwechselnde, heterogene Auffassungen des IQWiG und des G-BA zur Berücksichtigung der Ergebnisse nach EQ-5D (Index und VAS). Eine Klärung zu diesem Sachverhalt ist aus den zurückliegenden Bewertungen oder (größtenteils fehlenden) Kommentierungen der eingereichten Stellungnahmen nicht möglich. Es wird an dieser Stelle zur Vollständigkeit auf eine Reihe der vom vfa bereits eingebrachten Stellungnahmen zu diesem Fragenkomplex verweisen (zuletzt z.B. bei Verfahren zu den Wirkstoffen Aclidiniumbromid / Formoterol sowie Ramucirumab). In der hier vorliegenden Nutzenbewertung zu Dulaglutid weicht das IQWiG in seiner Begründung sowohl von früheren Verfahren als auch von parallel vorliegenden aktuellen Bewertungsverfahren. Bei Dulaglutid stellt das Institut fest: „Aus den Angaben in den vorliegenden Unterlagen zur Erhebung dieses Endpunkts geht hervor, dass der Summenscore nur als Nutzwert und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden kann. Der EQ-5D Indexwert wird daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.“ Damit kehrt das Institut erneut zu seiner zwischenzeitlichen Auffassung zurück, wonach der Index des EQ-5D „nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden“ könne. Insgesamt bleiben damit der Stellenwert dieses Instruments sowie die vom IQWiG präferierte Berichtsweise völlig intransparent und inkonsistent. So kann hier lediglich spekuliert werden, ob ein Nutzwert überhaupt als Nutzenparameter in die Bewertung ein-	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
geschlossen werden könnte. Hinsichtlich der Ergebnisdarstellung ist unklar, ob deskriptive Auswertungen zu den einzelnen Domänen (als „health profile“) oder gar indikationsspezifische bzw. studienpopulationsspezifische EQ-5D-Tariffs dem geforderten Standard seitens des Instituts entsprechen.	
Stellungnahmeverfahren Die Erstellung der vorliegenden Stellungnahme wurde dadurch beeinträchtigt, dass eine Auseinandersetzung mit einer Würdigung der vorgetragenen Argumente in zurückliegenden Verfahren im Indikationsgebiet Diabestes mellitus Typ 2 (Wirkstoff: Albiglutid, Beschluss vom 19.03.2015; Empagliflozin, Beschluss: 05.02.2015) nicht möglich war. Vergleichbar mit anderen Nutzenbewertungsverfahren liegen mehrere Monate nach der Beschlussfassung weder die eingegangenen Stellungnahmen noch eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente als Teile einer (in der VerfO des G-BA verankerten) zusammenfassenden Dokumentation als veröffentlichte Dokumente vor. Hierzu heißt es im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA: „*Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält: 1. Beschreibung des Verfahrensablaufs, 2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier, 3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen*	Dieser Einwand hat keine Auswirkunge auf die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anhörung, 4.Würdigung der vorgetragenen Argumente, 5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.“ Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA: *„Die schriftlich und mündlich abgegebenen Stellungnahmen nach Absatz 1 und 2 werden in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen. Für die Auswertung der Stellungnahmen gilt 1. Kapitel § 10 Absatz 3 VerfO.*“ Im 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO heißt es zudem: „*Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der* *a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,* *b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und* *c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf* *hervorgehen müssen.*“ Nach Auffassung des vfa gilt daher: 1. Die fehlende Transparenz hinsichtlich der eingegangenen Stellungnahmen erschwert aufgrund der vom G-BA praktizierten asymmetrischen Informationsverteilung zunächst die inhaltliche Auseinandersetzung im Rah-	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
men der nachgelagerten mündlichen Anhörungen. 2. Es besteht nach Beschlüssen des G-BA regelhaft keine Nachvollziehbarkeit, inwiefern der eingegangene externe Sachverstand hinreichend gewürdigt und bei der internen Entscheidungsfindung zur Nutzenbewertung berücksichtigt wurde. 3. Für die anschließenden Verfahren wird das Stellungnahmeverfahren erheblich erschwert, da eine Würdigung der in den zurückliegenden Verfahren vorgetragenen Argumente oft nicht rechtzeitig möglich ist. Grundsätzlich besteht nach Auffassung des vfa hierbei ein erheblicher Verbesserungsbedarf bei der Umsetzung der Verfahrensordnung, da die aktuelle Praxis zumindest als inhaltlich nicht adäquat und zeitlich unverhältnismäßig erscheint.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.8 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	26. Mai 2015
Stellungnahme zu	Dulaglutid (Trulicity®)
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Brucknerstr. 1 D - 55127 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 04. Mai 2015 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Dulaglutid (Trulicity®) von Lilly zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung als Monotherapie oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, veröffentlicht [1]. Folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) wurden für die jeweiligen Kombinationen mit Dulaglutid als zu prüfende Therapie bestimmt [2]: 1) in der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist: **Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)** 2) in Zweifachkombinationstherapie mit einem oralen Antidiabetikum (OAD), wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert: **Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)** *(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)* 3) in Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Metformin + Humaninsulin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)* 4) in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum), wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blut-zucker nicht ausreichend kontrolliert **Metformin + Humaninsulin** *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)* In seinem Bewertungsbericht kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin trotz beträchtlichem Vorteil bei bestätigten, symptomatischen Hypoglykämien aufgrund mehrerer negativer Effekte hinsichtlich Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen in der Summe kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der ZVT vorliegt. Für Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin bestehe ein Vorteil für Dulaglutid hinsichtlich der SUE und mehrere negative Effekte hinsichtlich Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie und Appetitlosigkeit. Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass die negativen Effekte den Vorteil nicht gänzlich aufwiegen und somit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dulaglutid im Vergleich zur ZVT vorliegt. In den übrigen Anwendungsgebieten sieht das IQWiG einen Zusatznut-	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zen als nicht belegt. Das IQWiG hat in seiner Bewertung jedoch nicht alle vom pharmazeutischen Unternehmer als patientenrelevant eingestuften Endpunkte berücksichtigt. So wurde weder die Veränderung im HbA1c-Wert und asymptomatischer Hypoglykämien noch die Veränderung im Körpergewicht als patientenrelevant anerkannt. Novo Nordisk möchte in der vorliegenden Stellungnahme näher auf den Aspekt der Patientenrelevanz einer Veränderung im Körpergewicht, sowie asymptomatischer Hypoglykämien eingehen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 113, Zeile 18-26	<u>Patientenrelevanz der Veränderung im Körpergewicht:</u> „*Der pU stuft Veränderung des Körpergewichtes und Bauchumfangs als patientenrelevante Endpunkte ein und argumentiert mit ihrer klinischen Relevanz. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Zur Einschätzung dieser Endpunkte siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin / Metformin (Auftrag A12-16) [26]. Die Ergebnisse zum Endpunkt Veränderung des Körpergewichtes werden jedoch ergänzend dargestellt.“ [1]* Eine Veränderung des Körpergewichts ist aus Sicht von Novo Nordisk patientenrelevant, weil eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen oder adipösen Menschen mit einer Verringerung von Morbidität (bzgl. Schlafapnoe-Syndrom, Urininkontinenz und Depression), kardiovaskulären Risikofaktoren sowie Mortalität bei adipösen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert ist. Eine Gewichtsreduktion steht in engem Zusammenhang mit der Lebensqualität der Patienten, da eine mögliche Gewichtszunahme unter einer antidiabetischen Therapie für den Patienten physisch und psychisch belastend sein kann und einen vergleichbaren Stellenwert wie die Blutzuckerkontrolle für Patienten	In Studien zu Dulaglutid wurde eine Gewichtsreduktion beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen (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.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit Diabetes mellitus Typ 2 hat. Die Patientenrelevanz des Endpunkts „Veränderung im Körpergewicht“ zeigt sich auch in der Leitlinie des National Health and Medical Research Council in Australien. Hier werden die Evidenz zu Gesundheitsrisiken, die mit Übergewicht bzw. Adipositas assoziiert sind, sowie die Evidenz zu den Vorteilen, die mit einer Gewichtsreduktion verbunden sind, zusammengefasst [3]. Die in dieser Leitlinie aufgeführte aktuelle medizinische Evidenz spiegelt die mit Übergewicht bzw. Adipositas assoziierten erhöhten Gesundheitsrisiken, z.B. im Bereich kardiovaskulärer Erkrankungen (Schlaganfall, koronare Herzkrankheit, Bluthochdruck), gastrointestinaler Erkrankungen (Erkrankungen der Gallenblase, gastroösophageale Refluxkrankheit, hepatische, biliäre und pankreatische Erkrankungen, Darm- und Ösophagusadenokarzinom), Gallenblasen- und Bauchspeicheldrüsenkrebs) oder auch muskuloskelettaler Erkrankungen (Osteoarthritis, Bandscheibenvorfälle, Kreuzschmerzen, Weichteilkomplikationen, z.B. an Sehnen, Bindegewebe oder Knorpel, Mobilitätseinschränkungen), wider.	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 114, Zeile 1-4	<u>Patientenrelevanz asymptomatischer Hypoglykämien:</u> *„Dem Vorgehen des pU wird nur in Teilen gefolgt. Zum einen sind hypoglykämische Ereignisse, die allein auf einer Schilderung der Symptome durch den Patienten ohne eine bestätigte erniedrigte Blutzuckermessung beruhen, nicht ausreichend valide. Zum anderen entbehren nicht symptomatische Blutzuckerabweichungen den Aspekt der Patientenrelevanz.*“[1] Aymptomatische Hypoglykämien sind im Zusammenhang mit dem klinischen Bild der Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung patientenrelevant. Definitionsgemäß spricht man dann von einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung, wenn Patienten trotz anamnestisch bereits aufgetretener symptomatischer Hypoglykämien (d. h. in Kenntnis der Hypoglykämie-typischen Symptome) angeben, einen subnormal erniedrigten Blutzucker-Spiegel lediglich „manchmal oder nie“ subjektiv zu bemerken. Das Phänomen der Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung betrifft 20-25 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und rund 10 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [4-6]. Eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung erhöht das	Nicht-symptomatische Blutzuckerabweichungen stellen nicht per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Für die Nutzenbewertung sind daher die hypoglykämischen Ereignisse relevant, die beide Kriterien - Auftreten von charakteristischen Symptomen einer Hypoglykämie zusammen mit einer bestätigenden erniedrigten Blutzuckermessung - berücksichtigen.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Risiko für schwere Hypoglykämien um das 3- bis 6-fache [4]. Diese Befundkonstellation zeichnet eine spezifisch und besonders gefährdete Patientenpopulation aus, bei denen Hypoglykämien wegen der fehlenden Wahrnehmung ein erhebliches – auch vitales – Risiko darstellen [4,7-11]. Wiederholte Hypoglykämien können die Fähigkeit zur Wahrnehmung von zukünftigen Hypoglykämien beeinträchtigen. Darüber hinaus können die neurohormonellen Gegenregulationen/Antworten auf Hypoglykämien verschleiert werden [12,13]. Bei dem als Hypoglycemia-associated autonomic failure (HAAF) bekannten Phänomen handelt es sich einerseits um eine Adaptation des sympathoadrenalen Systems an wiederkehrenden hypoglykämischen Stress [14]. Andererseits stellt der HAAF auch eine maladaptive Reaktion dar [15], da die Störung der Gegenregulierung und die Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung das Risiko einer schweren Hypoglykämie mit ihrer Morbidität und potenziellen Mortalität erhöht [6]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Nach Ansicht von Novo Nordisk sind sowohl die Veränderung im Körpergewicht, als auch asymptomatische Hypoglykämien patien-	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tenrelevant und sollten daher in Nutzenbewertungen berücksichtigt werden.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dulaglutid - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Version: IQWiG-Berichte - Nr. 299; Auftrag A15-07; Version 1.0. Stand: 29.04.2015. [Zuletzt geprüft am: 11.05.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-778/2015-04-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Dulaglutid.pdf.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2015-02-01-D-154 Dulaglutid . Stand: 09.2014. [Zuletzt geprüft am: 11.05.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-157/2015-04-29_Information-zur-zVT_Dulaglutid.pdf.

3. National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity in adults, adolescents and children in Australia. Melbourne: National Health and Medical Research Council. Stand: 2013. [Zuletzt geprüft am: 18.05.2015]. URL: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/n57_obesity_guidelines_131003.pdf.

4. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2003;19(3):232-240.

5. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. Diabetes Care 1994;17(7):697-703.

6. Kulzer B, Seitz L, Kern W. Real-world patient-reported rates of non-severe hypoglycaemic events in Germany. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2014;122(3):167-172.

7. Swinnen SG, Mullins P, Miller M, Hoekstra JB, Holleman F. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. Diabetologia 2009;52(1):38-41.

8. Fritsche A, Stefan N, Haring H, Gerich J, Stumvoll M. Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes. Ann Intern Med 2001;134(9 Pt 1):729-736.

9. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? Diabetologia 2009;52(1):31-34.

10. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? Diabetologia 2009;52(1):35-37.

11. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. Diabetologia 2002;45(7):937-948.

12. Tsalikian E, Tamborlane W, Xing D, Becker DM, Mauras N, Fiallo-Scharer R *et al.* Blunted counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in young children and adolescents with well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care 2009;32(11):1954-1959.

13. Davis SN, Mann S, Briscoe VJ, Ertl AC, Tate DB. Effects of intensive therapy and antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to hypoglycemia in type 2 diabetes. Diabetes 2009;58(3):701-709.

14. Zammitt NN, Warren RE, Deary IJ, Frier BM. Delayed recovery of cognitive function following hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: effect of impaired awareness of hypoglycemia. Diabetes 2008;57(3):732-736.

15. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L *et al.* Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab 2013;98(5):1845-1859.

5.9 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	20.05.2015
Stellungnahme zu	Dulaglutid / Trulicity®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.02.2015 hat für Dulaglutid mit den Handelsnamen Trulicity® ein Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 04.05.2015 den IQWiG-Bericht - Nr. 299 (Dossierbewertung A15-07) Dulaglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V im Internet veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, da es sich mit einem Wirkstoff in diesem Indikationsgebiet im Verfahren der Nutzenbewertung befindet.

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

1) Zuordnung der EQ5-D VAS zur Morbidität,
2) Nicht-Berücksichtigung der Analysen des pharmazeutischen Unternehmers zu Patienten mit einem HbA1c ≥ 7,5% bei Studienbeginn,
3) Bewertung der Titration und der Titrationsschwelle,
4) Nicht-Berücksichtigung der symptomatischen Hypoglykämien.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zuordnung der EQ5-D VAS zur Morbidität Das IQWiG ordnet auf Seite 126 des Bewertungsberichtes die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D der Morbidität zu. Dies entspricht nicht den Vorgaben der Entwickler des Fragebogens. Diese definieren die VAS eindeutig als Instrument zur Erfassung der Lebensqualität: “Standard vertical 20 cm visual analogue scale (similar to a thermometer) for recording **an individual’s rating for their current health-related quality of life state** (often referred to as page 3 of the EQ-5D questionnaire)” (Hervorhebung durch Novartis) (1). Das Instrument ist daher eindeutig der Lebensqualität zuzuordnen.	Mittels EQ-5D VAS (visuelle Analogskala des Euro-Qol-5D Fragebogens) werden Daten zum Gesundheitszustand erhoben. Im direkten Vergleich zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Insulin glargin jeweils in der Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ist daher ein Zusatznutzen von Dulaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin nicht belegt.
Nicht-Berücksichtigung der Analysen des pharmazeutischen Unternehmers zu Patienten mit einem HbA1c ≥ 7,5% bei Studienbeginn Auf den Seiten 120-121 des Bewertungsberichtes beschreibt das IQWiG, dass es für die Bewertung die post-hoc Analyse des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Patientenpopulation nicht betrachte, deren HbA1c-Wert bei Baseline ≥ 7,5% lag. Der pU hatte diese Sensitivitätsanalyse beigefügt. Entsprechend S. 176 im Modul 4D wiesen mehr als 20% der Studienpatienten niedrigere HbA1c-Werte zu Studienbeginn auf. Das Vorgehen des IQWiG verwundert zunächst, da in vergangenen Bewertungsverfahren bei der Bewertung der Studienergebnisse darauf verwiesen wurde, dass nach Meinung des IQWiG ein relevanter Teil der Patienten unterhalb dieser Schwelle keiner Therapieintensivierung bedurft hätte (z.B. (2)). Der pU begründet basierend auf dieser bisherigen	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kritik die vorgelegte Sensitivitätsanalyse. Im Hinblick auf zukünftige Bewertungsverfahren und eine entsprechende Transparenz ist es wünschenswert, wenn das IQWiG sein Abweichen detaillierter begründet. Der hier gewählte Ansatz entspricht den Nationalen Versorgungsleitlinien (insbes. der Empfehlung der DDG und DGIM), die auch für Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 7,5% vorsehen, dass eine weitere Senkung angestrebt werden kann, wenn z.B. Hypoglykämien weitestgehend vermieden werden können (3).	
Bewertung der Titration und der Titrationsschwelle Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt auf Seite 96 des Moduls 4D das Vorgehen bei der Titration des Insulins als „Standard-forcierte-Zieltitrierung“. Ziel seien Nüchternwerte von 100 mg/dl gewesen. Entsprechend S. 166 des Moduls 4D wurde Insulin glargin in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewerte in Schritten von 2 internationalen Einheiten aufdosiert. Wie vom pU auf Seite 96 des Moduls 4D dargelegt, ist dies ein etabliertes Vorgehen. In vergangenen Verfahren hatte das IQWiG Titrationen basierend auf Nüchtern-Blutglukose-Werten, die ≤ 100 mg/dl betrugen, z.B. als „wesentlich straffer als empfohlen“ bezeichnet und die Zielwerte als „sehr niedrig“ (4). Ein ähnliches Titrationsschema, dass ferner das Hypoglykämierisiko berücksichtigte, wurde kürzlich vom IQWiG z.B. als „starr“ bezeichnet und eine ausreichende Flexibilität des Arztes zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung sei nicht erkennbar gewesen (4). Wir begrüßen, dass das IQWiG offensichtlich auch hier seine bisherige Position zur Titrationsschwelle und zu den Titrationsprozessen geändert hat.	Im Studienverlauf wurde die Insulintherapie mit Insulin glargin und Insulin lispro nach definierten Algorithmen optimiert. Die Anpassung der Insulin glargin-Dosis erfolgte basierend auf den 3 vorangegangenen Nüchternplasmaglukosewerten, wobei ein Zielwert zwischen 71 und 99 mg/dl angestrebt wurde. Die Anpassungen der Insulin lispro-Dosis für die Gabe vor dem Frühstück, dem Mittagessen und dem Abendessen erfolgte (für alle Behandlungsgruppen gleich) ebenfalls nach einem präspezifizierten Algorithmus, auf Basis der 3 letzten Nüchternplasmaglukosewerte vor dem Mittagessen, dem Abendessen und vor dem Zubettgehen. Die Zielwerte lagen hierbei zwischen 71 und 100 mg/dl (vor dem Mittagessen, dem Abendessen) bzw. zwischen 71 und 130 mg/dl (vor dem Zubettgehen). Somit wurde in beiden Behandlungsarmen eine zielwertgerichtete Insulintherapie mit dem Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung durchgeführt.
Nicht-Berücksichtigung der symptomatischen Hypoglykämien	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auf Seite 129 des Bewertungsberichtes schreibt das IQWiG, dass die Schilderung der Symptome von symptomatischen Hypoglykämien durch die Patienten nicht ausreichend valide sei. Da auch andere von Patienten berichtete Beschwerden (z.B. Schmerzen, Übelkeit, Schwindel) nicht oder nur unzureichend mit technischen Messverfahren „bewiesen/quantifiziert“ werden können, ist es nicht nachvollziehbar, warum an die von Patienten berichteten (symptomatischen) Hypoglykämien andere Maßstäbe angelegt werden. Der Endpunkt „symptomatische Hypoglykämie“ bleibt ein subjektives, vom Patienten als Belastung empfundenes und auch berichtetes Ereignis. Dieses ist damit auch patienten-relevant.	Nicht-symptomatische Blutzuckerabweichungen stellen nicht per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Für die Nutzenbewertung sind daher die hypoglykämischen Ereignisse relevant, die beide Kriterien - Auftreten von charakteristischen Symptomen einer Hypoglykämie zusammen mit einer bestätigenden erniedrigten Blutzuckermessung - berücksichtigen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. EuroQol Research Foundation. EQ-5D Nomenclature: EQ VAS / EQ VAS score. [19.05.2015]; Available from: http://www.euroqol.org/about-eq-5d/eq-5d-nomenclature.html.

2. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 178, Vildagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013 [20.05.2015]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-304/2013-06-27_A13-16_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

3. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes Langfassung. 2014 [20.05.2015]; Available from: http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf.

4. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 281, Vildagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015 [20.05.2015]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-721/2015-02-26_Nutzenbewertung_IQWiG_Vildagliptin.pdf.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Dulaglutid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Juni 2015
von 13.58 Uhr bis 15.09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma Lilly Deutschland GmbH:

Frau Beck
Frau Dr. Jung
Frau Prof. Dr. Kretschmer
Frau Dr. Nicolay

Angemeldete Teilnehmer der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Herr Dr. Bartmus
Frau Rex

Angemeldeter Teilnehmer für den Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V. (BVND):

Herr Dr. Mühlen

Angemeldete Teilnehmer für die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG):

Herr Prof. Dr. Hamann
Frau Bitzer

Angemeldete Teilnehmer der Firma Novartis Pharma GmbH:

Herr Dr. Klebs
Frau Idris

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Angemeldeter Teilnehmer der Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz Zentrum München:

Herr Dr. Hummel

Beginn der Anhörung: 13.58 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, für einige zum zweiten Mal ein herzliches Willkommen am heutigen Tage! Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren zu Dulaglutid, einem Werkstoff, der zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt wird. Basis des heutigen Termins der mündlichen Anhörung ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 29. April dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen Lilly als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Diabetes Gesellschaft, der Bundesverband niedergelassener Diabetologen, die Forschergruppe Diabetes am Helmholtz Zentrum München, Herr Dr. Wiesner, Medizinisches Versorgungszentrum Stoffwechselmedizin Leipzig, MSD Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk sowie der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss die Anwesenheit überprüfen und tue das, indem ich Sie einzeln aufrufe. Wenn jemand nicht aufgerufen wird, bitte ich, sich durch Unmutsbekundung oder sonst wie bemerkbar zu machen. Ich begrüße Frau Beck, Frau Dr. Jung, Frau Professor Dr. Kretschmer und Frau Dr. Nicolay von Lilly, Herrn Dr. Bartmus und Frau Rex von MSD, Herrn Dr. Mühlen vom BVND, Herrn Professor Dr. Hamann und Frau Bitzer von der DDG, Herrn Dr. Klebs und Frau Idris von Novartis, Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa sowie Herrn Privatdozent Dr. Hummel von der Forschergruppe Diabetes. Dann sind alle aufgerufen, es haben auch alle bestätigt, keiner hat Unmutsbekundungen zu Protokoll gegeben. Somit haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Ein Hinweis zum Verfahren. Wir führen wie üblich Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils Namen, entsendende Institution oder Firma nennen.

Wir werden uns heute auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG schwerpunktmäßig mit der Frage der klinischen Relevanz von potenziellen lebensbedrohlichen Nebenwirkungen, mit „nicht kritischen“ Nebenwirkungen, also gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen, die leicht bis mäßig ausgeprägt und von kurzer Dauer sind, beschäftigen müssen, dann mit der Nichtberücksichtigung der Endpunkte schwere Hypoglykämien, nächtliche Hypoglykämien sowie der Rate der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien. Dann werden wir über die Frage der Nichtberücksichtigung von indirekten Vergleichen trotz durchgeführter Sensitivitätsanalysen zur Herstellung der Vergleichbarkeit der Studien hinsichtlich der Studienpopulation diskutieren müssen. Das ist natürlich nicht abschließend. Alles andere kann selbstverständlich auch diskutiert werden.

Mein Vorschlag ist, dass Lilly beginnt, kurz einführt, seine Sicht der Dinge zu der IQWiG-Dossierbewertung vorstellt. Dann können wir in eine Frage-Antwort-Runde eintreten. Frau Professor Kretschmer, beginnen Sie erneut – Sie sind zum zweiten Mal dran –, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank, Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Ich trage zum zweiten Mal an diesem Tage vor; ich bin noch im Redeschwung. Ich muss nur aufpassen, dass ich Dula nicht mit Ramucirumab verwechsle. Wenn es passiert: Wir reden jetzt über Dula.

Ich fasse gerne zusammen, was für uns die wichtigen Punkte bei Dulaglutid sind. Es ist, wie Sie gesagt haben, ein GLP-Analogon, einmal wöchentlich zu applizieren, in einem Pen, der

für die Patienten einen schönen Vorteil bedeutet. Dazu können gerne die Kollegen aus der angewandten Diabetologie etwas sagen, noch besser als wir.

Lassen Sie mich kurz die Kollegen vorstellen, die die Fragen beantworten. Frau Beck ist die Verantwortliche für das Dossier. Frau Nicolay ist bei uns im Hause verantwortlich für die Statistik bei Diabetes. Frau Jung ist verantwortlich für die Medizin in der Diabetologie bei uns.

Das Thema Diabetes war hier schon öfter Punkt der Diskussionen. Deswegen halte ich es kurz. Ich möchte nur ganz kurz die Therapieziele hervorheben, die wir beim Diabetes Typ 2 als die relevanten Parameter sehen. Das ist die Kontrolle der Hypoglykämie, ganz einfach. Vor dem, was als Therapeutika zur Verfügung steht und was als Nebenwirkungen der althergebrachten Diabetesprodukte da ist, ist die Hypoglykämie, und da geht es einfach darum, sie zu vermeiden. Da Typ-2-Diabetes häufig mit Übergewicht verbunden ist, wäre es zusätzlich ganz schön, Gewichtskontrolle zu haben oder sogar eine Gewichtsabnahme auszulösen, um der Progression Einhalt zu gebieten und der fortschreitenden Nebenwirkungen, der fortschreitenden Komorbiditäten dort Einhalt zu gebieten.

Wenn ich jetzt auf Dulaglutid eingehe, möchte ich Ihnen trotzdem den Blick über das, was wir im Dossier vorgelegt haben, hinaus eröffnen: Wir haben mit Dulaglutid sechs klinische Studien durchgeführt, doppelblind und randomisiert, gegen alles, was in der Diabetologie gängig ist. Wir haben in fünf von ihnen superiore Daten vorgelegt. Das ist erwähnenswert. Im Vergleich zu Victoza war es eine Non-Inferiority. Ansonsten war es durchgehend eine Superiority.

Welche Effekte haben wir gesehen? Es sind HbA1c-Senkungen. Was für die tägliche Beurteilung in der diabetologischen Praxis wichtig ist, ist eine HbA1c-Senkung von 0,6 bis 1,6 bei einem reduzierten Hypoglykämierisiko und einer Gewichtsreduktion. Das heißt, das Paket, das ich vorhin eingeleitet habe, wird durch Dulaglutid sehr gut kontrolliert. Die HbA1c-Senkung von 0,6 bis 1,6 ist auf Augenhöhe mit einer Insulintherapie, einer ICT, und das ohne Hypoglykämierisiko. Das ist zumindest für uns eine bemerkenswerte Entwicklung mit Dulaglutid.

Jetzt komme ich zu den Anwendungsgebieten, die wir in der Nutzenbewertung vorgelegt hatten. Heute zur Diskussion steht das Anwendungsgebiet B, die Kombination mit Metformin gegenüber Sulfonylharnstoffen. Wir begrüßen, dass wir in indirekten Vergleichen einen beträchtlichen Zusatznutzen anerkannt bekommen haben. Wir konnten zeigen, dass die Hypoglykämierate signifikant gesenkt wird. Womit wir nicht ganz einverstanden sind, ist – Sie haben es schon angesprochen, Herr Hecken –, dass die GI-Effekte relativiert worden sind. Wir sind der Meinung, sie sind transient, kurzfristig, sie vergehen nach ein bis drei Spritzen, Applikationen, also nach ein bis drei Wochen, weil es eine Wochenspritze ist. Es ist nur ein Teil der Population, die wir in den Studien untersucht haben, davon betroffen. Sie sind mild bis moderat. Diabetologen sind aufgrund dessen, dass Analoga schon eine ganze Weile im Markt sind, gut damit vertraut, damit umzugehen. Sie sind vergleichbar mit dem, was Metformin macht, eine Standardtherapie in der Diabetologie. Auch das macht gastrointestinale Nebenwirkungen.

Was wir zusätzlich in der Stellungnahme mitgeliefert haben, ist eine weitere Analyse über einen indirekten Vergleich. Da sind zusätzliche Daten eingeflossen, die uns aufgrund des Albiglutid-Dossiers zur Verfügung standen. Wir haben dort weitere Daten vorgelegt, die sehr konsistent das bestätigen, was wir in der ersten Studie, die vom IQWiG anerkannt wurde, zeigen konnten, nämlich eine Überlegenheit bei den Hypoglykämien. In den nachgelieferten

Daten zeigen wir das nicht nur bei 70 mg/dl, sondern auch bei 54 mg/dl, die gesamte Unterzuckerungspalette bis auf 54 mg/dl hinunter. Es ist die gleiche Richtung der Effekte. Deswegen stellt es sich für uns so dar, dass wir wegen der Hypoglykämiereduktion einen beträchtlichen Zusatznutzen haben möchten.

Das zweite Anwendungsgebiet, das in der Nutzenbewertung im IQWiG-Bericht mit einem Zusatznutzen belegt ist, war das Anwendungsgebiet in Kombination mit Insulin im Vergleich zu einer ICT, also einer intensivierten Insulintherapie. Hier haben wir einen Zusatznutzen aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen, die wir verringert haben. Dort sehen wir – das haben Sie auch schon angesprochen, Herr Hecken, und das ist sehr wichtig – die nächtlichen Hypoglykämien. Die nächtlichen Hypoglykämien speziell in dieser Indikation halten wir für patientenrelevant. Außerdem wurden die nächtlichen Hypoglykämien in der Vergangenheit in Nutzenbewertungen zur Insulintherapie bereits berücksichtigt. Aufgrund dessen, dass der Patient nachts die Kontrolle über seine Erkrankung abgibt und wir eine reduzierte Hypoglykämierate in der Nacht versus Insulin glargin nachweisen können, halten wir das an dieser Stelle für sehr relevant.

Damit möchte ich an dieser Stelle das Ganze schon fast beschließen. Wir sind offen für Ihre Fragen, die Sie dazu haben. Auch im Anwendungsgebiet D sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen. Wir freuen uns jetzt auf Ihre Fragen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Kretschmer. – Fragen? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die Einleitung. Ich würde gerne auf den Punkt eingehen, den Sie in den Stellungnahmen erwähnt haben, zur inhaltlichen Wertung und in der Folge Abwägung, Gewichtung von Hypoglykämien und gastrointestinalen Nebenwirkungen. Sie haben in der Stellungnahme und gerade auch beschrieben, dass die gastrointestinalen Nebenwirkungen hauptsächlich leicht bis moderat sind, dass sie vorübergehend sind und dass sie nur einen Teil der Population betreffen. Sie hatten in der Stellungnahme auch noch erwähnt, dass sie nicht häufig zu Abbrüchen führen. All das, was Sie jetzt gesagt haben, kann man auch zu den Hypoglykämien sagen, die Sie in den Studien beobachten, sogar noch wesentlich stärker. Sie beobachten leichte Hypoglykämien. Sie beobachten praktisch keine schweren Hypoglykämien in den Studien, insbesondere in dieser Population; Sie sehen im Anwendungsgebiet D keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, was die schweren Hypoglykämien angeht. Also geht es in der Bewertung, was man hier an Daten sieht, ausschließlich um leichte Hypoglykämien. Das heißt, vom Schweregrad her handelt es sich auch hier per Definition um leichtere Ereignisse.

Hypoglykämien sind per Definition einmalige Ereignisse. Sie würden sonst zu schweren Hypoglykämien werden. Es sind also ganz transiente Ereignisse. Sie haben eine kurzzeitige Unterzuckerung. Diese Unterzuckerung bleibt nicht bestehen, sonst wird es zu einem schweren Ereignis. Das heißt, transient ist das hier noch viel mehr. Wenn Sie sich anschauen, wie lange im Mittel die gastrointestinalen Nebenwirkungen angehalten haben, dann zeigt sich ein bisschen ein anderes Bild, als Sie es dargestellt haben. Sie sehen zum Beispiel in der Studie AWARD-5, dass unter Dulaglutid 1,5 mg die Übelkeit über dreieinhalb Monate im Mittel angehalten hat, also nicht einen Tag oder zwei Tage oder nur eine Spritze lang, sondern dreieinhalb Monate im Mittel. Dabei sind auch Patienten, die die Übelkeit über die gesamte Studiendauer haben, zwei Jahre. Die Aussage, das ist nur transient, wird man vielleicht für Hy-

poglykämien sagen können, aber sicherlich nicht in diesem Ausmaß für gastrointestinale Nebenwirkungen. Studienabbrüche sehen Sie unter Hypoglykämien praktisch überhaupt nicht in Ihren Studien. Das sieht man auch nicht in den Glimepirid-Studien. Das heißt, auch dort sehen Sie keinen Vorteil bezüglich Studienabbrüchen.

Insofern ist mir noch nicht ganz klar, wie Sie mit den Kategorien leicht bis moderat, transient, wenig Abbrüche sagen können, dass Hypoglykämien ein anderes Gewicht hätten als die gastrointestinalen Nebenwirkungen. Wie gesagt, was die Dauer angeht, haben Sie eigentlich ein umgedrehtes Bild.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Jung.

Frau Dr. Jung (Lilly): Das ist natürlich durchaus eine Betrachtungsweise, die man nachvollziehen kann. Nichtsdestotrotz möchte ich vielleicht auf die Patientenebene gehen und das Risiko von gewissen Nebenwirkungen herausheben. Bei der Hypoglykämie muss man berücksichtigen: Selbstverständlich, jedes einzelne Ereignis ist transient. Aber wenn man die Hypoglykämien und das Risiko über die Zeit betrachtet, dann ist das eine untrennbar mit der Erkrankung verbundene Nebenwirkung und/oder mit der Therapie verbundenen Nebenwirkung, die den Patienten über die gesamte Therapie bedroht. Es ist nicht vorhersehbar. Natürlich ist jedes Ereignis transient; da stimme ich Ihnen zu.

Wenn man die Nebenwirkungen gastrointestinaler Art oder die Magen-Darm-Symptome betrachtet, muss man sagen: Auch das ist eine pharmakologische Nebenwirkung im Rahmen einer Therapie, wie man sie bei jeder anderen pharmakologischen Therapie auch sieht, die in der Regel immer einen kleinen Teil der Patienten betrifft und insofern transient ist, und das, was wir an Daten dargestellt haben, sind Inzidenzen. Das heißt, es gibt einen Patienten mit mindestens einem solchen Ereignis über die Studiendauer. Das bedeutet aber nicht, dass der Patient über die gesamte Zeit, die Sie eben genannt haben, in diesem Fall drei Monate, solche Ereignisse beobachtet oder berichtet hat. Es ist vielmehr so, dass der Patient das irgendwann in diesem Zeitraum einmal berichtet hat. In der Regel, soweit wir das von der Datenlage her sagen können, ist es über das gesamte Studienprogramm so, dass diese Ereignisse in den ersten zwei bis vier Wochen auftreten, meist nach der ersten Injektion mit einem Maximum, sich aber dann relativ schnell verlieren. Nur die Patienten, die das gar nicht tolerieren, ähnlich wie bei Metformin, die eine Unverträglichkeit für diese Substanz haben, brechen die Studie ab. Das waren insgesamt nur sehr wenige, über das gesamte Studienprogramm betrachtet, auch in der Studie AWARD-5.

Vielleicht kann meine Kollegin Frau Nicolay noch kurz zu den Zahlen Stellung nehmen, wenn Sie erlauben. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Frau Nicolay**.**

Frau Nicolay (Lilly): Nur ein Beispiel, denn ich möchte nicht alle Zahlen herunterbeten. Das würde zu lange dauern. Herr Kaiser hat sich, wenn ich mich richtig erinnere, auf AWARD-5 bezogen und da auf die Übelkeit. Nur als Beispiel: 15 Prozent der Dulaglutid-Patienten berichteten während der zwei Jahre über Übelkeit, und es waren auch ungefähr 15 Prozent der Patienten in den ersten vier Wochen. Danach ging das in etwa Vier-Wochen-Abständen herunter, ziemlich schnell auf ungefähr 1 Prozent der Patienten, absolut also ungefähr 3 Patienten. Das ist ein ähnliches Ausmaß wie bei Sitagliptin. Das Maximum der erlebten Übelkeit

war in den ersten vier Wochen, maximal in den ersten vier bis acht Wochen. Das war analog auch für Erbrechen, Diarrhö usw., analog auch bei AWARD-4.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hamann.

Herr Prof. Dr. Hamann (DDG): Aus klinischer Sicht wäre es bedauerlich, wenn der Eindruck stehen bleiben würde, dass wir es hier mit einer größeren Zahl von Patienten zu tun haben, auch im klinischen Alltag, die über Monate unter Übelkeit oder gastrointestinalen Nebenwirkungen leiden. Auch aus klinischer Sicht stellt sich dieser – in der Tat – Klasseneffekt bei diesen lang wirksamen Substanzen so dar, dass der Effekt auf die Magenentleerung am Anfang stärker ist, dass der im Verlauf verschwindet oder geringer wird und damit die Übelkeit und die gastrointestinalen Nebenwirkungen innerhalb sehr kurzer Zeit bei den meisten Patienten, bei einem Großteil der Patienten deutlich weniger werden.

Im klinischen Alltag stellt es sich so dar, dass die Patienten, die es nicht vertragen, das absetzen. Da erkennen Sie ganz klar die Patientenpräferenz. Wenn er bei einem solchen Präparat bleibt, ist es offensichtlich für den Patienten ein günstiges Verhältnis von Nutzen und Nebenwirkungen. AWARD-3 zeigt, dass wir gastrointestinale Nebenwirkungen bei dem Dulaglutid auf dem gleichen Level wie bei Metformin haben. Ich denke, niemand hier im Raum würde bestreiten, dass Metformin das Antidiabetikum Nummer eins und Standardtherapie ist. Auf diesem Level bewegen wir uns mit dem Dulaglutid auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, zur Nachfrage**.**

Herr Dr. Kaiser: Ich gehe auf den letzten Punkt ein, den Vergleich zu Metformin. In der AWARD-5-Studie sind Sie additiv zu Metformin. Sie sehen unter den verschiedenen Therapien unterschiedliche Raten gastrointestinaler Nebenwirkungen und ein deutliches Maximum unter Dulaglutid. Hier handelt es sich um eine zusätzliche Nebenwirkung, die unter der zusätzlichen Behandlung mit Dulaglutid entsteht.

Es ist auch nicht richtig – ich meine, man kann auf die Daten schauen; die Daten sind ja vorhanden –, es ist nicht so, dass nur im großen Ausnahmefall die Dauer der Übelkeit verkürzt ist. Das vierte Quantil der Patienten, die eine Übelkeit hatten, das sind Patienten, die mindestens zwei Monate lang eine Übelkeit hatten. Das sind Ihre Daten, das habe nicht ich erfunden. Das heißt, wenn Sie sagen, das werden alle nur über ein oder zwei Wochen haben: Das stimmt mit Ihren Daten nicht überein. Das sind die Informationen, die man hat. Sie haben gesagt, man sieht eine Häufung in der ersten Studienphase, in der Einleitung der Studie, und die Mehrzahl der Patienten, die es überhaupt erleiden, erleiden es zu Beginn: völlig richtig. Das ist bei Hypoglykämien aber nicht anders. Schauen Sie sich die Hypoglykämien an, die Sie unter Glimepirid gesehen haben und in allen Studien sehen, weil es ein Studiengewöhnungs- und ein Titrationseffekt ist. Sie sehen das zum Beispiel in der HARMONY-3-Studie, die Sie für den indirekten Vergleich herangezogen haben, ganz genauso. Das heißt, alle die Argumente, die Sie für die gastrointestinalen Nebenwirkungen benennen, können Sie für die Hypoglykämien genauso und im Grunde genommen noch stärker anwenden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hummel, bitte.

Herr Dr. Hummel (Forschergruppe Diabetes des Helmholz-Zentrums München): Herr Kaiser, „transient“ würden wir verschieden sehen. Transient bei Übelkeit bedeutet, die Übelkeit ist da und verschwindet, kommt nicht mehr wieder. Bei der Hypoglykämie ist das Ereig-

nis selber transient, aber es können immer wieder Hypoglykämien auftreten. Es ist auch ein Unterschied: Wenn wir dem Patienten die Therapie vorschlagen, sagen wir, es kann Übelkeit auftreten. Der Patient weiß, was auf ihn zukommt. Diese Nebenwirkung ist vorsehbar. Wenn wir über Hypoglykämien reden, dann weiß der Patient zwar, dass es das gibt, aber keiner kann sagen, wann diese Hypo kommt. Das sind zwei völlig unterschiedliche Dimensionen, eine vorhersehbare, vorübergehende Nebenwirkung und ein akut auftretendes Ereignis. Aus klinischer Sicht würde ich das schon als zwei verschiedene Dimensionen ansehen.

Vielleicht als letzter Punkt: Übelkeit bei den GLP-1-Analoga ist ein Überbegriff. Viele Patienten beschreiben letztendlich eine Appetitlosigkeit. Sie hören mitten im Essen auf, weil sie nicht mehr können, sie sind satt. Es wird als Völlegefühl, als Appetitlosigkeit geschildert, wo man sich fragen muss, wenn man es richtig einsetzt, bei deutlich übergewichtigen Patienten, ob das wirklich eine unerwünschte Wirkung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nochmalige Nachfrage, Herr Kaiser**.**

Herr Dr. Kaiser: Bei Letzterem kann man sehr geteilter Meinung darüber sein, ob Gewichtsverlust durch Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit, die in den Studien unter Dulaglutid beobachtet werden, ein gewünschter Effekt ist. Man kann die Patienten ja fragen, ob es schön ist, dass sie diese gastrointestinalen Nebenwirkungen haben.

Sie haben völlig recht, dass man vorher nicht weiß, ob eine Hypoglykämie auftritt oder nicht. Das wissen Sie bei der Übelkeit aber auch nicht. Denn Sie haben nicht bei 100 Prozent eine Übelkeit, sondern Sie haben in dieser einen Studie bei 17,4 oder 20 Prozent Übelkeit. Das ist in der gleichen Größenordnung, vielleicht sogar noch ein bisschen größer, als Sie das unter Glimepirid mit den nicht schwerwiegenden Hypoglykämien haben. Die treten auch nicht bei jedem Patienten, wo es auftritt, sofort auf, sondern die können auch später auftreten. Sie haben genau den gleichen Sachverhalt. Es ist auch genauso gut eine pharmakologische Nebenwirkung. Unterzuckerung kommt nicht dadurch, dass man Diabetes hat, sondern die Unterzuckerung kommt dadurch, dass man versucht, den Blutzuckerspiegel zu senken, und die entsprechenden Medikamente wie zum Beispiel Insulin dazu führen, dass man gegebenenfalls in eine Unterzuckerung gerät. Das hängt wiederum davon ab – damit kann man das möglicherweise steuern –, dass man individuell das Hypoglykämierisiko einschätzt und entsprechend nicht so straff einstellt.

Ich sehe also immer noch nicht die Argumente, die in den Stellungnahmen vorgebracht worden sind, transient, leicht, wenig Abbrüche. Das trifft alles für die Hypoglykämien ganz genauso zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Jung, bitte schön.

Frau Dr. Jung (Lilly): Ich möchte zu Ihrem Punkt der gastrointestinalen Nebenwirkungen zurückkommen und das aufgreifen, was Herr Hummel gesagt hat. Es ist im Prinzip eine Gruppe, ein Klasseneffekt, den wir von den GLP-1-Rezeptor-Agonisten kennen. Nun ist es auch etwas, was man in den Studien besonders beachtet, und man weist die Patienten entsprechend darauf hin, dass das auftreten kann. Ich möchte trotzdem noch einmal sagen: Die gastrointestinalen Nebenwirkungen als solche sind bei der Mehrzahl der Patienten tatsächlich über die ersten Wochen und die ersten Injektionen. Sie sind auch nicht dauerhaft. Das heißt, Übelkeit tritt abhängig vom Essen auf und verschwindet auch wieder. Es ist also nichts, was den Patienten dauerhaft beeinträchtigt. Es ist natürlich nichts, was man sich

wünscht. Da stimme ich Ihnen völlig zu. Es wäre auch gut, wenn man es vermeidet. Aber letztendlich ist es eine subjektive Einschätzung. Auch der Begriff Übelkeit ist schwer zu definieren. Der Patient subsumiert darunter verschiedene Dinge, die am Ende über den Prozess der Therapie eine Normalisierung von Magenentleerung etc. darstellt.

Ich stimme Ihnen auch zu, Hypoglykämien sind ein transientes Ereignis. Aber jede Hypoglykämie ist für den Patienten von Bedeutung und erhöht das Risiko für nachfolgende auch schwere Hypoglykämien. Es bleibt über die gesamte Studiendauer erhalten.

Insofern muss man es einfach in seiner Wertung entsprechend betrachten. Da würden wir uns wünschen, dass die gastrointestinalen Nebenwirkungen in ihrer Wertigkeit adäquat berücksichtigt werden gegenüber dem für den Patienten potenziell lebensbedrohlichen Ereignis einer Hypoglykämie.

Im Zusammenhang mit Ihrer Bemerkung zu Metformin: Ich glaube, das, was Herr Hamann eben meinte, war der direkte Vergleich zu Metformin. Wir haben jetzt in der Studie AWARD-5 zusätzlich – Sie haben es eben gesagt – eine GLP-1-Analoga-Therapie, die aber natürlich auf eine Metformin-Therapie trifft, die schon länger bestand. Das heißt, die Patienten, die Metformin nicht vertragen haben, konnten an dieser Studie gar nicht teilnehmen. Insofern ist das letztendlich nicht der Punkt, wo man das vergleichen kann, sondern nur da, wo man diese Therapien direkt miteinander vergleicht. Da muss man natürlich sagen – AWARD-3 spiegelt das wider –, die Verhältnisse sind ähnlich. Da gibt es keinen Unterschied. Die Patienten, die eine Metformin-Unverträglichkeit reklamieren, die das also nicht vertragen, brechen die Therapie in den ersten Wochen der Therapie ab und sind auf eine Alternativtherapie angewiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Dr. Mühlen.

Herr Dr. Mühlen (BVND): Ich wehre mich sehr dagegen, Hypoglykämien und gastrointestinale Nebenwirkungen gleichzusetzen. Eine Hypoglykämie ist für den Patienten eine Katastrophe, die unter einer hypoglykämieträchtigen Therapie jederzeit wieder auftreten kann. Auch die gastrointestinalen Nebenwirkungen sind nicht unbedingt immer vergleichbar. Es ist ein Unterschied, ob ich unter Metformin Bauchschmerzen, Völlegefühl, Diarrhöen habe, die bei Unverträglichkeit anhalten – die einzige Therapie dagegen ist die Absetzung des Medikaments und Umstellung –, oder ob ich unter den GLP-1-Analoga zu Beginn eine Übelkeit habe, die aber in fast allen Fällen innerhalb von ein bis zwei Wochen weggeht. Ich habe auch unter Victoza Patienten, die seit zwei, drei Jahren ihre leichte Übelkeit aushalten, die aber sagen: Ich habe zum ersten Mal eine Therapie, unter der ich Gewicht abnehme, und ich habe eine Therapie, unter der ich nicht unterzuckere. Die sind bereit, diese Nebenwirkungen im leichteren Fall auszuhalten, weil sie in den anderen Fällen den Vorteil sehen.

Unter Trulicity, unter Dulaglutid, sehen wir – ich habe letzte Woche extra meine Kollegen angefragt; wir haben einen Überblick über ungefähr 250 Patienten – Übelkeiten wirklich nur am Anfang der Therapie, die spätestens nach der dritten Injektion weg sind. Wenn die einmal weg sind, wenn das Präparat vertragen wird, wird es auch vertragen. Die tauchen nicht irgendwann wieder auf. Das ist der Unterschied zu der Unterzuckerung, die jederzeit wieder auftauchen kann, weil das eine systemimmanente Nebenwirkung ist.

Sie können jetzt gerne die Zahlen der Studie herunterbeten. Aber die praktische Erfahrung zeigt einfach, dass die Übelkeit unter GLP-1-Analoga in der klinischen Wirklichkeit so gut wie keine Relevanz hat, zumindest bei den lang wirkenden. Unter dem kurz wirkenden Byetta

war es ganz anders. Da tauchte das längerfristig auf. Wir haben natürlich auch unter Trulicity Patienten, die das nicht vertragen. Dann muss es abgesetzt werden. Das ist aber wie bei jedem Präparat. Wir setzen mittlerweile eher GLP-1-Analoga ab, weil sie nicht genügend Wirkung haben, als wegen der Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Mühlen, ich glaube, es geht Herrn Kaiser nicht darum, Studiendaten herunterzubeten. Vielmehr sollen die Studiendaten die Basis der Bewertung sein. Wenn die Studiendaten von der klinischen Praxis abweichen, stellt sich die Frage, ob die Studie richtig gemacht worden ist. Aber sei es drum; darüber wollen wir hier nicht diskutieren. – Herr Professor Hamann, bitte.

Herr Prof. Dr. Hamann (DDG): Nicht nur in klinischen Studien, auch im klinischen Alltag wird der Patient über die Nebenwirkungen wie Übelkeit aufgeklärt; Übelkeit ist eine wichtige Nebenwirkung. Insofern ist die Bemerkung falsch, Herr Kaiser, dass das den Patienten ebenso unvorbereitet trifft wie eine Hypoglykämie. Auch über das Hypoglykämierisiko wird der Patient natürlich aufgeklärt, aber die erfolgt wesentlich unvorhersehbarer in bestimmten Situationen. Zu Ihrem Hinweis, dass man die gut vermeiden könnte, indem man die Patienten weniger straff einstellt: Dann müssten Sie die Patienten auch darüber aufklären, dass sie mit einer weniger guten Stoffwechseleinstellung das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen deutlich erhöhen. Das werden die Patienten sicher nicht akzeptieren.

Ich komme noch einmal auf das, was ich vorhin schon gesagt habe, auf den Begriff der Patientenpräferenz; das ist vorhin schon deutlich geworden. Der Patient kann sicherlich am besten beurteilen, ob diese Nebenwirkung für ihn tolerabel ist, ob sie zu lange anhält, ob sie zu heftig ist, und wird das Präparat absetzen, wenn es für ihn nicht tolerabel ist.

Ein Letztes vielleicht zu Ihrer Aufaddierung der vielen gastrointestinalen Nebenwirkungen. Ich finde es etwas grotesk, dass man bei einem Studienklientel mit einem mittleren BMI von 32 die Appetitlosigkeit als unerwünschte Nebenwirkung darstellt. Das ist etwas, worüber die meisten Patienten dankbar sind, die ihren Appetit nur sehr schwer zügeln können und zum ersten Mal ein Präparat haben, das in der Lage ist, diesen Appetit etwas zu dämpfen. Das ist eher eine positive und nicht, wie von Ihnen dargestellt, eine ungünstige Nebenwirkung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Mischung macht es. Ich glaube, die Appetitlosigkeit alleine hat Herr Kaiser nicht in den Fokus gestellt, sondern die Appetitlosigkeit kombiniert mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö. Das ist möglicherweise eine Kombination, die auch mir mit einem BMI, der nahe 32 liegt, ein bisschen unangenehm ist**.**

Herr Prof. Dr. Hamann (DDG): Wenn ich vielleicht noch kurz etwas anfügen darf. Der Therapieeffekt ist bei den Patienten, die diese Nebenwirkung haben, nicht größer als bei denen, die sie nicht haben. Der Therapieeffekt, der Nutzen auf Körper, Gewicht und Stoffwechsellage wird nicht durch die gastrointestinalen Nebenwirkungen verstärkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Beck wollte noch etwas dazu sagen. – Herr Kaiser hat vorhin im Übrigen auch nicht gesagt – weil es so salopp dargestellt wurde –, Vorhersehbarkeit gleich Vorhersehbarkeit, sondern er hat gesagt, 70 Prozent Wahrscheinlichkeit ist 70 Prozent Wahrscheinlichkeit. Ob das eine vom Patienten als schwerwiegender empfunden wird, ist eine Wertungsfrage. Ob ich sage, okay, die Hypoglykämie ist potenziell lebensbedrohlich, und deshalb ist es etwas anderes – denn wir wissen weder den Tag noch die Stun-

de, wann der Herr kommt –, als wenn Sie jetzt eine andere Nebenwirkung betrachten. Das ist eine Wertungsfrage. Herrn Kaisers Aussage bezog sich nur auf die Wahrscheinlichkeiten, die sich aus den Studiendaten ergeben. Was wir am Ende hineininterpretieren, ist eine völlig andere Frage. – Das nur, Herr Kaiser, um Ihnen zu signalisieren, dass ich mitverfolgt habe, wie Sie hier falsch ausgelegt wurden. – Bitte schön, Frau Beck.

Frau Beck (Lilly): Ich wollte etwas zum Thema Patientenpräferenzen ergänzen. Wir haben eben viel darüber gesprochen, wie die Sicht der Patienten auf die Nebenwirkungen Hypoglykämien versus gastrointestinale Nebenwirkungen ist. Wir haben in Deutschland eine Patientenpräferenzstudie durchgeführt mittels Conjoint-Analyse, um genau der Frage nachzugehen: Welche Therapieattribute sind für Typ-2-Diabetiker, die eine injektable Diabetestherapie benötigen, wichtig, und wie bewerten die Patienten diese Attribute, wenn sie sie gegeneinander abwägen? Welche Attribute sind also aus Sicht der Patienten besonders relevant, welche vielleicht weniger relevant, vielleicht hinzunehmen, wenn man dafür andere Attribute erreichen kann? Wir haben in dieser Studie 260 Diabetiker befragt, die entweder schon eine injektable Diabetestherapie erhalten, also GLP-1 oder irgendeine Art der Insulintherapie, und Patienten, die vor dem Übergang von der oralen Therapie zu den injektablen Therapien stehen. Wenn man sich die Ergebnisse dieser Untersuchung anschaut, dann sieht man als wichtigstes Attribut aus der Perspektive der Patienten die Häufigkeit und Zeitpunkte der Injektion und, was damit sehr eng zusammenhängt, wie die Therapie in die Lebensführung eingreift. Je häufiger ich eine Therapie am Tag injiziere, zum Beispiel Insulin, beeinflusst das meine Lebensführung, meinen Alltag. Das drittwichtigste Attribut war das Thema Vermeidung von Unterzuckerung. Das war aus Patientenperspektive sehr viel wertiger und wichtiger als Übelkeit als Nebenwirkung. Das war auch ein Attribut, das wir abgefragt haben: Wie relevant ist das für die Patienten?

Eben haben wir gehört, Hypoglykämien stehen auf Platz drei mit einer sehr hohen Präferenz für die Patienten, Übelkeit als Nebenwirkung nur auf Platz sechs, also sehr viel weniger gewichtet, nur halb so stark gewichtet wie das Thema Hypoglykämien.

Wenn man die Ergebnisse dieser Untersuchung zusammenfasst, bei der wir 260 Diabetiker befragt haben, dann hört man, dass die Vermeidung von Hypoglykämien doppelt so wichtig ist wie ein vorübergehendes Auftreten von Übelkeit in den ersten Wochen der Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Der guten Ordnung halber erwähnen wir noch, dass die Gewichtsreduktion auf Platz fünf lag, wenn ich das richtig sehe. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich würde zum Thema Patientenpräferenzen etwas sagen, wobei ich ursprünglich nicht auf diesen Punkt eingehen wollte; ich mache es jetzt aber. Man muss sich gut überlegen, wie man das Set der zu untersuchenden Endpunkte anlegt. Was sagen die Patienten zu Schlaganfällen? Was sagen die Patienten zur Präferenz von Nierenerkrankungen? Was sagen sie zu neuropathischen Störungen? Was sagen sie zu Durchfall? Was sagen sie zu Erbrechen? Was sagen sie zu Appetitlosigkeit? Das haben Sie gar nicht untersucht. Sie haben eine Auswahl von ein paar Endpunkten gemacht, die fraglich im Zusammenhang mit SGB V stehen. Diese Art der Patientenpräferenzstudie macht im Kontext der frühen Nutzenbewertung meines Erachtens keinen Sinn.

Ich möchte gerne auf den Punkt eingehen, die Patienten entscheiden in der konkreten Behandlung dadurch, ob sie die Therapie abbrechen oder nicht, ob diese Nebenwirkung wichtig ist oder nicht. Wenn Sie von der Deutschen Diabetes Gesellschaft das ernst nehmen, müss-

ten Sie sagen, dann spielen die Hypoglykämien keine Rolle, sondern dann spielen nur die gastrointestinalen Nebenwirkungen eine Rolle. Denn Sie sehen in den direkten Vergleichen in der Fragestellung D im Vergleich zu Insulin praktisch keine Abbrüche unter Hypoglykämien. Sie sehen aber einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dulaglutid, der im Wesentlichen durch gastrointestinale Nebenwirkungen bedingt ist. Wenn man es also ernst nimmt mit der Aussage und auf die Daten schaut, dann würde das bedeuten, die Patienten sagen ihre Präferenz – Studienabbruch – hauptsächlich dadurch, dass sie gastrointestinale Nebenwirkungen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu?

Frau Beck (Lilly): Ich würde vielleicht zum Thema Auswahl der Endpunkte bei der Patientenpräferenzstudie ganz kurz kommentieren. Danach könnte Herr Hamann von der DDG den anderen Aspekt von Herrn Kaisers Frage kurz kommentieren. Herr Kaiser, Sie hatten angesprochen, wie wir die Endpunkte ausgewählt haben, dass sie sich wahllos ergeben hätten. Ich will kurz zur Methodik etwas sagen, wie wir vorgegangen sind. Natürlich gibt es gerade in Bezug auf Lebensqualität verschiedene Möglichkeiten, wie man an eine Patientenpräferenzstudie herangeht. Wir haben uns dafür entschieden, qualitative tiefenpsychologische Interviews mit Patienten zu führen und zu erfragen, was aus der Perspektive der Patienten relevante Attribute sind. Das haben wir mit 35 Patienten gemacht. Diese Interviews wurden ausgewertet und von einem Komitee mit Psychologen, Diabetologen und Gesundheitsökonomen angeschaut und daraus die Attribute aus den Interviews mit den Patienten gezogen. Das war keine wahllose Zusammenführung der Endpunkte aus unserer Perspektive, sondern ergibt sich aus dem, was wir von den Patienten in den Interviews widergespiegelt bekommen haben, was für sie relevante Attribute waren, wenn sie an eine injektable Diabetestherapie gedacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Hier muss ich kurz aus dem Unterausschuss Psychotherapie fragen: Welche psychotherapeutische Schule haben Sie verwendet? Sind Sie auf die alten Lehrbücher von Freud gegangen, oder waren es verhaltenstherapeutische Maßnahmen? Was muss ich mir darunter vorstellen? Sie hatten 40 oder 42 Patienten und haben in einem strukturierten Verfahren deren Prioritäten setzen lassen. Wurde denen ein schöner Warenkorb präsentiert, in dem auch Übelkeit und Erbrechen waren? Haben sie das nach hinten priorisiert, haben gesagt: „Das interessiert mich nicht“, oder ist es ihnen nicht gesagt worden, aber es ist gemacht worden? Das spielt keine primäre Rolle, aber es würde mich interessieren. Das Wort „tiefenpsychologisch“ hat mich gereizt.

Frau Beck (Lilly): Ich glaube, das ist der Überbegriff, wie man diese Interviews führt. Das wird von geschulten Psychologen gemacht, die Erfahrung haben, wie man mit den Patienten spricht, um diese Attribute herauszufiltern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich hoffe, dass die Psychologen nicht ergebnisorientiert gefragt haben. Denn üblicherweise arbeiten Psychologen nach der Psychotherapie-Richtlinie ergebnisorientiert.

(Frau Beck (Lilly): Genau!)

Okay, lassen wir das einfach einmal sein.

(Heiterkeit)

Herr Professor Hamann.

Herr Prof. Dr. Hamann (DDG): Der von mir verwendete Begriff der Patientenpräferenz bezieht sich vor allem auf den klinischen Alltag. Jeder, der klinische Studien gemacht hat, weiß, dass Patienten mit ganz anderen Motivationen teilweise in klinischen Studien gehalten werden und dazu motiviert werden. Im Praxis- oder Klinikalltag wird mit Patienten gesprochen, ob sie eine Therapie machen oder fortsetzen. Der Begriff der Patientenpräferenz ist etwas, was vor allem in der Behandlung im klinischen Alltag bei diesen Chronikern eine entscheidende Bedeutung hat. Niemand wird über Jahre solche Nebenwirkungen tolerieren, wenn aus seiner Sicht das Nutzen-Nebenwirkungs-Verhältnis ungünstig ist. Bei den heute gut geschulten und kenntnisreichen Patienten erleben wir ein solches Selbstbewusstsein, dass, wenn sie sagen, sie möchten diese Therapie fortsetzen, es aus ihrer Sicht akzeptabel ist, was Wirkung und Nebenwirkung betrifft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der entscheidende Punkt, den Herr Kaiser adressiert hat, war, dass bei den Begründungen für Therapieabbrüche faktisch das Hypoglykämierisiko nicht genannt wurde, sondern eher die gastrointestinalen Nebenwirkungen, und dass das ein Argument wäre, mit dem man sagen müsste, Ihre andere Priorisierung – ich bin neutral, ich will das gar nicht bewerten – des Risikos der Hypoglykämien gegenüber dem der gastrointestinalen Nebenwirkungen – Sie sprechen davon, dass es zu einer wilden Vermengung von relevanten und eher irrelevanten Nebenwirkungen käme – sei demgemäß eigentlich nicht adäquat. Dazu würde ich gerne noch etwas hören, Herr Professor Hamann.

Herr Prof. Dr. Hamann (DDG): Das eine ist vorhersehbar, und das andere ist weitaus weniger vorhersehbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe Gott sei Dank nur Jura studiert. Deshalb kann ich mit einer gewissen Unbefangenheit solche Dinge diskutieren. Wenn der Patient das eine als potenziell lebensbedrohlich empfindet, während das andere bedeutet, es ist ekelig, und Sie dem IQWiG vorwerfen, es habe potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen mit anderen, die möglicherweise vorhersehbar sind – wobei wir eben gelernt haben, die Vorhersehbarkeit ist eigentlich in beiden Fällen bei 70 Prozent, aber das spielt jetzt keine Rolle –, vermengt, wenn der Patient das höher priorisiert, dann müsste eigentlich bei den Studienabbrüchen sich dieses potenziell höhere Risiko der Hypoglykämien in einer anderen Volatilität auswirken, als es jetzt faktisch nach den Zahlen passiert. Das ist für mich die spannende Frage. Wenn Ihre Aussage richtig wäre, müsste der Patient sagen: „Okay, das ist etwas, was in besonderer Weise dramatisch ist“, und müsste das ganz anders gewichten.

Herr Prof. Dr. Hamann (DDG): Ich denke, Patientenpräferenz innerhalb von klinischen Studien ist völlig anders zu bewerten als außerhalb klinischer Studien. Das ist der Punkt, den ich gemeint habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte als Nächstes? – Herr Hummel**.**

Herr Dr. Hummel (Forschergruppe Diabetes des Helmholz-Zentrums München): Die Hypos, so wie Sie sie schildern, werden von den Patienten nicht jedes Mal als lebensbedrohlich wahrgenommen. Es ist ihnen vielleicht nicht klar, dass das lebensbedrohlich ist. Er schwitzt, und es ist auch ein unangenehmes Gefühl, er nimmt Traubenzucker zu sich, und nach einer Minute ist die Hypo wieder weg. Wir Ärzte haben Angst vor diesen Hypos. Wir

wissen, dass die rezidivierenden Hypos Schäden in Richtung Demenz machen können, viele andere Schäden auslösen können. Wir wissen, dass auch leichte Hypos eine Voraussagekraft für schwere Hypoglykämien haben. Das wird von den Patienten vielleicht nicht so als gefährlich wahrgenommen, wie wir als Ärzte das sehen. Ich glaube, das ist der Unterschied. Die Übelkeit spürt er natürlich direkt und lang anhaltend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mühlen.

Herr Dr. Mühlen (BVND): Zu den Hypoglykämien gibt es zwei Aspekte. Das Erste ist, der Patient ist in der Lage, aktiv gegen eine Hypoglykämie anzugehen, anders als gegen die Übelkeit. Die ist länger andauernd. Er fühlt sich dem nicht so ausgeliefert wie der Übelkeit. Auf der anderen Seite: In dem Moment, wo ich eine Insulintherapie habe, kann ich dem Patienten keine Alternative mehr anbieten. Er ist durch die Insulintherapie der Hypoglykämie ausgeliefert. Es gibt keine Alternative dazu, bei Übelkeit bei GLP-1-Analoga schon. Da kann ich ihm sagen: Das setzen wir ab, das vertragen Sie nicht, ich setze ein anderes Präparat ein oder bleibe bei Insulin alleine. Das ist der große Unterschied. Deswegen wird das in der Patientenpräferenz ganz anders bewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kretschmer**.**

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich möchte die Diskussion um gastrointestinale Effekte zusammenfassen. Unbenommen, die Daten in den Studien sind die Daten in den Studien, keine Frage. Ich glaube, jetzt sind viele Aspekte gefallen, die Hypoglykämien als ein sich fortschreibendes Risiko für den Patienten. Wenn Herr Mühlen das nicht gesagt hätte, hätte ich es jetzt gesagt. Es gibt aber eine Wahl. Wenn der Patient es nicht verträgt, wird abgesetzt. Es gibt Alternativen. Wenn ich aber die Hypoglykämie unter anderen Therapieformen als Dulaglutid nehme, habe ich keine Wahl mehr. Wenn ich Insulin habe, kann ich es heruntertitrieren mit den entsprechenden Konsequenzen für die Komorbiditäten, oder ich verzichte ganz auf eine Therapie und habe die entsprechenden Konsequenzen daraus zu tragen**.**

Ich glaube, diese Gewichtung haben wir an dieser Stelle häufig und intensiv diskutiert und Patientenpräferenzstudien gezeigt. Es bleibt die Wahrnehmung: Was ist für den Patienten das Überwiegende? Die Patienten sagen: Nein, die Übelkeiten sind für uns nicht so wichtig. Die Kliniker hier im Raum sagen auch: Mir ist es wichtiger, dass der Patient kein Hypoglykämierisiko hat. Dem steht gegenüber, was die Studien sagen. Aber am Ende des Tages ist es der Patient, der behandelt werden muss, und für mich das, was im Alltag passiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Rodewyk**.**

Herr Dr. Rodewyk: Ganz viel von dem, was ich fragen wollte, hat sich inzwischen erledigt. Aus meiner Tätigkeit muss ich sagen: Sie sehen in den Studien, dass das Gewicht bei den Patienten heruntergeht, was durchaus gewollt ist. Das nehmen die Patienten mit einem BMI von 35 auch ganz gerne an. Es gibt aber die Gruppe der Patienten mit einem BMI über 40, die, wie ich es erlebt habe, eher wegen der Nebenwirkung gastrointestinaler Probleme aufhören, weil denen das Essen wirklich dramatisch wichtig ist. Die hören einfach nicht auf zu essen, die essen einfach weiter. Ist das etwas, was bei Ihnen in den Studien auch aufgefallen ist? Die mit einem BMI von 35 oder 36 haben das Zeug relativ gut toleriert, während bei denen, die wirklich dramatisch übergewichtig waren, die Bereitschaft, bei Übelkeit damit auf-

zuhören, größer war. Ist das bei Ihnen ähnlich aufgefallen? Hat sich das in der Studie gezeigt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Jung, bitte.

Frau Dr. Jung (Lilly): Es gibt eine Spanne von BMI-Kategorien, auch in den klinischen Studien. Das Phänomen, das Sie aus der klinischen Praxis beschreiben, können wir in den Studien so nicht nachvollziehen. Es gibt auch keine wirklichen Unterschiede, wenn man nach BMI-Kategorien analysiert, sowohl was bestimmte glykämische Parameter anbelangt als auch solche Nebenwirkungen. Aber im Einzelnen müsste man sich das genauer anschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Professor Hamann.

Herr Prof. Dr. Hamann (DDG): Ein Kommentar dazu. Es gibt keine prädiktiven Faktoren für das Problem Übelkeit oder gastrointestinale Nebenwirkungen. Deswegen muss jeder Patient, der in die Praxis oder in die Klinik kommt, vorher darüber aufgeklärt werden. Wir können es ihm nicht ansehen. Weder ist es eine bestimmte BMI-Kategorie oder Geschlecht oder was auch immer, was jemanden dazu prädisponiert. Das geben die Studien nicht her. Ebenso wie bei der Metformin-Unverträglichkeit gibt es diese prädiktiven Faktoren nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Wir haben viel über Patientenpräferenzen und Ärzteängste gesprochen, was Nebenwirkungen angeht. Ich sehe überhaupt nichts auf der Habenseite der Therapie. Was ist mit mikro- und makrovaskulären Störungen? Das ist das Eigentliche, was ich verhindern will. Wann kommen Sie mit Endpunktstudien, die die Sicherheit belegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Jung, bitte.

Frau Dr. Jung (Lilly): Das ist natürlich eine ganz wichtige Frage. Selbstverständlich ist uns die Thematik der Komorbiditäten wichtig, sie sind in den klinischen Studien entsprechend begutachtet worden. Es sind relativ kurze Studien, in denen man Endpunkte schwierig beurteilen kann. Nichtsdestotrotz sind alle Ereignisse, die im Prinzip dem vaskulären Formenkreis zuzuordnen sind, also makro- oder mikrovaskuläre, entsprechend analysiert worden. Da es Einzelfälle sind, haben wir die für die entsprechenden Studien gruppiert nach makro- und mikrovaskulären Ereignissen, haben aber keine Unterschiede gesehen. – Punkt eins.

Punkt zwei. Wir haben eine Metaanalyse über das gesamte Studienprogramm gemacht hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes Myokardinfarkt, Todesfälle durch kardiovaskuläre Ereignisse etc. Hier sehen wir ebenfalls eher einen Vorteil für Dulaglutid, auch wenn das natürlich wenig Fälle sind und das nicht abschließend zu klären ist.

Der letzte Punkt, den ich zu diesem Thema ansprechen möchte, ist: Selbstverständlich wird wie für alle Antidiabetika auch für Dulaglutid, aber eben nicht spezifisch für die Substanz, sondern grundsätzlich, wie für alle gefordert, eine Langzeitstudie mit Hochrisikopatienten durchgeführt, die kardiovaskuläre Endpunkte berücksichtigt. Da erwarten wir die Ergebnisse Anfang 2019.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Das sind aber Daten, die Sie lediglich für die Safety generieren. Das heißt, ich habe als Patient nichts auf der Habenseite. Ich mache die Therapie primär nicht, um ins hypoglykämische Koma zu fallen, sondern ich mache sie primär, um Diabetesendpunkte zu verhindern. Da habe ich gar nichts, auch gar nichts in Aussicht, wenn ich Sie richtig verstanden habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal, bitte, Frau Jung.

Frau Dr. Jung (Lilly): Die antidiabetische Therapie ist eine Therapie zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle. Ich glaube, wir sind uns alle einig, dass die Verbesserung dieser Kontrolle, sprich: die Verbesserung des HbA1c-Wertes, der entscheidende Parameter ist, um mikrovaskuläre Folgeerkrankungen zu verhindern. Langzeitstudien haben durchaus gezeigt, dass pro Prozentpunkt HbA1c-Senkung durchaus eine gewisse Risikoreduktion von vaskulären Ereignissen möglich ist. Aber ich würde da gerne den Klinikern noch einmal das Wort überlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gern. Dann Herr Hummel.

Herr Dr. Hummel (Forschergruppe Diabetes des Helmholz-Zentrums München): Sie können in dieser kurzen Zeit keine relevanten Endpunktreduktionen erwarten. Dafür dauern die Studien zu kurz. Das wissen wir aus vielen Langzeitbeobachtungen. Das ist nicht möglich. Sie haben richtig gesagt: Es sind alles Sicherheitsstudien, die laufen, die nach drei bis vier Jahren ausgewertet werden. Wir werden Daten zur kardiovaskulären Sicherheit bekommen. Die wirklichen Endpunkte, Mortalitätsreduktion ja oder nein, werden wir nach diesen wenigen Jahren nicht sehen. Aber – das haben wir lange diskutiert – die Surrogatparameter, die mit der Reduktion von Mortalität assoziiert sind, Gewichtsabnahme, Reduktion der Hypoglykämien, das sind Prädiktoren für Mortalität.

(Zuruf)

– Das ist so. Die Studienlage ist ziemlich gut. Zu Hypoglykämien mit Mortalität gerade unter Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu den Vergleichstherapien und auch zur Gewichtsabnahme gibt es gute Daten. Dazu kann vielleicht Herr Hamann – er ist ein größerer Spezialist als ich – Stellung nehmen. Die Surrogatparameter sind mit einer Reduktion von Mortalität und Morbidität assoziiert. Über diesen Weg erhoffen wir uns in langfristigen Studien diesen Effekt zu sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Hamann.

Herr Prof. Dr. Hamann (DDG): Es ist interessant, dass Sie mikrovaskuläre Komplikationen ansprechen. Metformin ist unser Antidiabetikum Nummer eins. Es gibt keinerlei Daten für den Nutzen von Metformin bezüglich mikrovaskulärer Komplikationen. Das gibt es nicht. Trotzdem setzen wir es seit Jahrzehnten ein. Eigentlich müssten wir an ein solches Präparat andere Maßstäbe anlegen als an solche ganz neu auf den Markt kommenden Substanzen. Wenn Sie nach den Studiendesigns fragen: Das ist nun einmal das, was gefordert ist, insbesondere von der amerikanischen Gesundheitsbehörde. Wir haben im klinischen Alltag als Diabetologen nichts anderes zur Verfügung als den HbA1c und daraus zu schließen, dass die Absenkung des HbA1c auf den Zielbereich hoffentlich dazu führt, das Risiko für vaskuläre Komplikationen zu reduzieren. Wir haben in der Diabetologie leider diesen unglaublichen Kontrast zwischen epidemiologischen Daten auf der einen Seite, die eben zeigen, dass das

vaskuläre Risiko mit dem HbA1c kontinuierlich ansteigt, und auf der anderen Seite das Dilemma, dass in vielen Endpunktstudien der Umkehrschluss nicht gezogen werden konnte. Trotzdem bleibt uns nichts anderes übrig, als uns an dem HbA1c zu orientieren. Da gehen wir in der Deutschen Diabetes Gesellschaft nicht konform mit der Einschätzung des IQWiG, das den HbA1c nur als etwas zulässt, um das Hypoglykämierisiko einzuschätzen und dafür zu korrigieren. Für uns und übrigens in der gesamten Welt, wo Diabetologie betrieben wird, ist der HbA1c der Parameter, mit dem man die Therapie überwacht im Hinblick darauf, vaskuläre Schäden möglichst zu vermeiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schaaber, bitte.

Herr Schaaber: Ich möchte auf die Frage von Frau Grell zurückkommen. 2019 soll es irgendwelche Daten geben, aber auch nur zur Sicherheit. Soll ich als Patient so lange warten, bis ich weiß, ob ich das nehmen soll? – Das wäre das eine.

Das andere ist, wenn immer auf den Blutzuckerwert Bezug genommen wird, erinnere ich mich, dass wir vor fünf Jahren ein anderes Diabetesmittel auf der Tagesordnung hatten – das war Rosiglitazon –, das ist von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen worden und, wie sicherlich alle hier im Raum wissen, wegen eines erhöhten kardiovaskulären Risikos vom Markt genommen worden. Das heißt, man kann nicht den Umkehrschluss machen: HbA1c-Wert-Senkung ist gut für die Therapie, was man messen und machen kann, aber das heißt noch nicht, dass es eine wirksame Behandlung sein muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu zunächst Herr Mühlen.

Herr Dr. Mühlen (BVND): Ich gebe Ihnen völlig recht: Wir haben keine Endpunktstudien. Wir werden aber niemals eine Studie mit echten harten Endpunkten für ein Antidiabetikum bekommen. Denn das ist nicht durchführbar. Es wird keiner finanzieren. Wir brauchen Beobachtungszeiträume von 15 bis 20 Jahren. Wir brauchen Riesenarme. So etwas wie UKPDS wird es nie wieder geben, weil es nicht finanzierbar ist. Wir können uns jetzt darauf zurückziehen und sagen: „Wir haben keine harten Endpunkte, also werden sämtliche Antidiabetika, die in nächster Zeit auf den Markt kommen, nicht zugelassen." Denn wir haben ja keine Endpunktstudien. Dann müssen wir aber genauso gut sagen: Gibt es eine Endpunktstudie für Insulin? Sollen wir Insulin vom Markt nehmen, weil es dafür keine Endpunktstudien gibt? Es gibt für ganz viele Dinge, die wir tun, keine Endpunktstudien. Ich schätze, für 80 Prozent der Präparate, die wir in der Medizin einsetzen, gibt es keine Studien mit harten Endpunkten.

Mein Problem als niedergelassener Arzt ist: Ich habe vor meinem Schreibtisch jemanden sitzen, der ein aktuelles Problem hat. Er hat nämlich einen hohen Zucker, damit fühlt er sich schlecht. Wir wissen sehr genau, er wird irgendwann seine Schwellkomplikationen im mikro- und auch im makrovaskulären Bereich bekommen. Für diesen Patienten brauche ich eine Lösung. Wir machen Lösungen, wir sind Problemlöser. Da habe ich ein Präparat – das gilt für die gesamten GLP-1-Analoga –, das keine Unterzuckerung macht, das keine Gewichtszunahme macht, eher eine Gewichtsabnahme, und das eine gute glykämische Kontrolle hat. Das einzige Argument, das noch gegen die GLP-1-Analoga spricht, ist der Preis. Das wird sich aber über die Jahre von selber lösen. Ansonsten spricht sehr wenig dagegen. Ich gebe Ihnen insofern recht: Wir sind immer wieder überrascht worden, was auch alteingeführte Präparate für Risikopotenziale haben. Das ist aber eine Gefahr, der wir ausgeliefert sind.

Denn sonst müssten wir bei jedem Präparat warten, bis es Studien mit harten Endpunkten gibt. Damit wäre die Pharmaindustrie tot, und damit wäre auch die Behandlung in Deutschland tot. Andere Länder gehen damit noch einmal ganz anders um. Es wäre für mich kein Argument, nur weil es keine Endpunktstudien gibt, ein Präparat nicht einzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlen. – Nur der guten Ordnung halber, damit wir hier sauber sind: Ich muss andere pharmazeutische Unternehmer in Schutz nehmen. Sowohl bei den Gliptinen als auch bei den Gliflozinen laufen Endpunktstudien. Die Ergebnisse liegen natürlich noch nicht vor. Die Beschlüsse sind deshalb befristet worden. Das ist das Wesen einer Befristung als regelmäßiges Instrument für uns. Aber die Aussage stimmt nicht, dass es bei diabetischen Produkten keine Studien mit harten Endpunkten geben könnte und dass das für die Pharmaindustrie unfinanzierbar sei. Meine primäre Sorge gilt den Patienten und nicht der Pharmaindustrie. Gegebenenfalls kann das deckungsgleich sein. Also: Es ist machbar. Die Studien laufen. Warten wir ab, was herauskommt. Wir brauchen nicht das Prinzip Hoffnung als Monstranz durch die Auen zu tragen, jedenfalls in den Bereichen, in denen an Fronleichnam noch Prozessionen stattfinden. – Nur der guten Ordnung halber.

Herr Dr. Mühlen (BVND): Soweit ich weiß, sind die Endpunktstudien, die laufen, nur Sicherheitsstudien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Dazu kommen wir gleich noch. – Herr Hamann**.**

Herr Prof. Dr. Hamann (DDG): Weil der Punkt mit dem Rosiglitazon angesprochen wurde: Das Rosiglitazon ist gerade der Grund dafür, warum die FDA die Safety-Studien verlangt und warum ein Großteil der Studien, die aktuell laufen, solche Safety-Studien sind. Die einzige Ausnahme ist die CAROLINA-Studie, die Linagliptin, das hier im Raum nicht so beliebt ist, mit Glimepirid vergleicht. Alle anderen Studien sind Safety-Studien mit Nichtunterlegenheitsdesign nach FDA-Vorgaben, wo wir über den Nutzen der Therapie leider nichts erfahren werden. Aber so sind nun einmal die Vorgaben. Auch als Fachgesellschaft bedauern wir das sehr und hätten sehr gerne von der Industrie etwas innovativere oder mutigere Studien. Aber die einzige Firma, die das tatsächlich gewagt hat, ist Boehringer Ingelheim. Wir dürfen alle gespannt sein, wie der Vergleich Linagliptin gegen Glimepirid ausgeht. Aber das wird noch ein bisschen dauern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie zwingen mich heute mehrfach, das Protokoll zu berichtigen und zu ergänzen. Es ist eine Wertung von Ihnen, dass Linagliptin in diesem Raum nicht beliebt sei. Linagliptin ist durch eine Nutzenbewertung gegangen und ist am Ende aus dem Markt gegangen. Das hat aber mit Liebe und mit Beliebtheit überhaupt nichts zu tun. Wir entscheiden üblicherweise nicht nach Bauchevidenz, sondern nach verfügbarer klinischer Evidenz. Das ist ganz wichtig festzustellen, damit das am Ende nicht so im Protokoll steht. Ob etwas beliebt ist oder nicht, ist nicht das Kriterium für eine Bewertung, die der G-BA am Ende anstellt. – Herr Kaiser, bitte**.**

Herr Dr. Kaiser: Dann gehe ich auf einen anderen Punkt, nämlich die Durchführbarkeit von Studien, und von Bauchgefühlen und Behauptungen und sonst etwas weg. Nehmen wir die Saxagliptin-Studie, die vor zwei Jahren veröffentlicht worden ist, die SAVOR-TIMI-Studie. Die wird zwar als sogenannte Safety-Studie durch das Dorf getrieben, aber sowohl nach

dem Studienregistereintrag als auch den entsprechenden Publikationen ist das eine Studie gewesen, die auf Überlegenheit angelegt war, nämlich als zweites Studienziel, und deswegen auch die Fallzahlplanung so hatte. Wenn Sie diese Studie begonnen hätten, als Sie die AWARD-5-Studie begonnen haben, hätten Sie zwei Jahre vor Zulassung die Ergebnisse gehabt. Man muss es einfach so sagen. Im Studienregister sehen Sie die Daten. Es ist mitnichten so, dass man 15 Jahre warten muss. Man muss die Studie nur entsprechend anlegen und muss entsprechend Patienten einschließen. Diese Studie ist innerhalb von drei Jahren durchgeführt worden mit einer Rekrutierung und mit einem variablen Beobachtungsende, abhängig von Ereignissen, was in anderen Indikationen, Thrombozytenaggregationshemmer, Blutdruck- und Cholesterinsenkung, gang und gäbe ist. Es wird bei Diabetes nur nicht gemacht. Das ist das Problem. Für die Patienten ist das ein großes Problem. Ich bin sehr erstaunt, zu hören, dass gesagt wird: Leider können wir als Ärzte nichts Besseres machen. Könnte man nicht sagen: Wir brauchen vernünftige Evidenz, sonst haben wir bei der Verordnung ein Problem? Das finde ich sehr erstaunlich, ehrlich gesagt, insbesondere in dem Wissen, dass es eigentlich geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Ich habe Sie, glaube ich, eben missinterpretiert mit: „Es gibt keine Studie zu mikrovaskulären Endpunkten“.

(Prof. Dr. Hamann (DDG): Nein, haben Sie nicht, das ist so!)

Aber in der Rosenberg-Studie zu Glargin sehen Sie nicht den Endpunkt für ein mikrovaskuläres Ereignis?

Herr Prof. Dr. Hamann (DDG): Nein, sicherlich nicht. Das ist keine Studie, in der es um mikrovaskuläre Komplikationen unter Metformin ging.

Frau Dr. Grell: Sie hatten gesagt: Insuline. Ich spreche von Glargin.

Herr Prof. Dr. Hamann (DDG): Es gibt keine Studie, die gezeigt hat, dass Sie beim Typ-2-Diabetes durch eine Insulintherapie makrovaskuläre Komplikationen reduzieren können.

Frau Dr. Grell: Jetzt sind Sie bei makro und nicht bei mikro. Dann hatten Sie sich eben versprochen.

Herr Prof. Dr. Hamann (DDG): Genau. Für das Insulin gibt es keine Evidenz für makrovaskuläre Komplikationen, für Metformin gibt es keine Evidenz für mikrovaskuläre Komplikationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Kretschmer, bitte.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich würde das gerne auf Dulaglutid zurückführen. Wir diskutieren gerade allgemeine Phänomene in der Diabetologie. Das ist sicher wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, wir diskutieren keine allgemeinen Phänomene, sondern durchaus auf das Produkt herunterbrechbare Folgerungen aus allgemeinen Phänomenen.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Genau. Ich mache diesen Satz zu Ende. Wir haben die REWIND-Studie. Das ist unsere Endpunktstudie, diese Safety-Studie, die machen wir. Es ist eine Auflage für viele Antidiabetesprodukte. Da wird mit Sicherheit die Erkenntnis herauskommen, wie es mit den Endpunkten für mikro- und makrovaskuläre Ereignisse aussieht. Denn das kommt bei vielen als Nebeneffekt heraus.

Ich spreche von allgemeiner Diabetologie, weil das Phänomen – ich saß hier schon öfter in diabetologischen Anhörungen – ein wiederkehrendes Problem ist. Wir nehmen das auch ernst, auch wenn jetzt häufig kommt: Warum haben Sie nicht früher angefangen? Das ist eine faire Frage, keine Frage. Aber wir glauben, dass wir diese Fragen mit der REWIND-Studie beantworten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer. Weitere Fragen? – Keine mehr. Gibt es noch den Wunsch der sonstigen Stellungnehmer, etwas mündlich vorzutragen, die sich bislang noch nicht gemeldet haben? Oder sollen wir Bezug nehmen auf die schriftlichen Stellungnahmen? – Okay, es gibt keine Wünsche mehr. Dann noch kurz eine zusammenfassende Würdigung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmens. Wer macht das? – Sie erneut, Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich fasse das gerne zusammen. Der Schwerpunkt, den wir heute in der Diskussion gehört haben, ging um die Balancierung des reduzierten Hypoglykämierisikos, immerhin 80 Prozent, im Indikationsgebiet B versus Sulfonylharnstoffe. Dem steht gegenüber die für uns immer noch transient und weniger für den Patienten bedeutsame und gut beherrschbare Nebenwirkung der gastrointestinalen Nebenwirkungen. Die Zahlen sind die Zahlen; das möchte ich an dieser Stelle wiederholen. Aber in der Verordnungsrealität stellt sich, wie Sie heute hier in diesem Raum von den Anwendern gehört haben, nicht die Frage, was von größerer Bedeutung ist. Noch einmal: Wenn ich die gastrointestinalen Nebenwirkungen habe, kann ich den Patienten auf eine andere Therapie setzen. Dem Hypoglykämierisiko setze ich ihn weiterhin aus, wenn ich ihn nicht mit Dulaglutid behandle oder einem anderen Präparat, das geringere Hypoglykämierisiken hat, also Sulfonylharnstoffe oder eben die Insuline.

Langzeitdaten. Wir sind dran, wir versuchen unser Bestes. Was in der Diskussion wenig zur Sprache kam, sind unsere nachgelieferten Daten zu nächtlichen Hypoglykämien im Anwendungsgebiet D, also versus einer intensivierten Insulintherapie, ein Parameter, der in anderen diabetologischen Bewertungen akzeptiert wurde. Deshalb gehen wir davon aus, dass es auch hier eigentlich keine Diskussion gibt. Wir haben Daten nachgeliefert zu dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien, hartes Kriterium – also nicht Empfinden des Patienten, sondern tatsächlich hart festgestellte Werte –, wieder mit 70 mg und 54 mg, und auch den Symptomen, die normalerweise mit einer Hypoglykämie einhergehen. Wir haben da harte Daten geliefert.

Der dritte Punkt, den Sie angesprochen hatten, Herr Hecken, war der weitere indirekte Vergleich, den wir zusätzlich eingebracht haben. Da haben wir zusätzliche Daten ausgewertet. Es gab keine weiteren Fragen dazu. Damit hätten wir im Anwendungsgebiet B, versus Sulfonylharnstoffe, mindestens zwei indirekte Vergleiche, die konsistent die Überlegenheit von Dulaglutid in den Hypoglykämien zeigen, natürlich auch die gastrointestinalen Effekte; aber das haben wir an dieser Stelle erschöpfend ausdiskutiert, persönliches Empfinden der Patienten dazu, die Einschätzung, 80 Prozent Risikoreduktion versus eines transienten Effektes,

dem ich entgehen kann, wenn ich die Therapie absetze. Aus diesem Aspekt heraus sehen wir beträchtlichen Zusatznutzen im Anwendungsgebiet B als adäquat an.

Im Anwendungsgebiet D, also versus intensivierter Insulintherapie, und Anwendungsgebiet B sehen wir zumindest für die Hypoglykämien einen beträchtlichen Zusatznutzen, den wir an dieser Stelle im Sinne des Patienten als Vorteil sehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer. Ganz herzlichen Dank allen, die an dieser Anhörung teilgenommen haben. Wir werden das auszuwerten haben und dann entsprechend die Bewertung vornehmen. Danke, dass Sie da waren. Das war für heute genug Diabetes, Übelkeit, Erbrechen, Hypoglykämien. Wir werden uns jetzt der COPD zuwenden. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15.09 Uhr

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach

§ 35a SGB V

Vorgang: 2015-02-01-D-154 Dulaglutid

- Stand: September 2014

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Dulaglutid 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 o Lixisenatid vom 5. September 2013 o Sitagliptin sowie Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Dulaglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
	o Saxagliptin vom 1. Oktober 2013 o Vildagliptin sowie Vildagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 o Dapagliflozin/Metformin vom 7. August 2014 o Canagliflozin vom 4. September 2014 o Insulin degludec vom 16. Oktober 2014 o Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) vom 4. Dezember 2015 o Canagliflozin/Metformin vom 2. Februar 2015 o Empagliflozin vom 2. Februar 2015 o Albiglutid vom 19. März 2015 - 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:	
Dulaglutid Trulicity®	Trulicity® ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als: - Monotherapie, wenn Diät und Bewegung alleine nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist. - In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitt 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationstherapien).
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.
Sulfonylharnstoffe	
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.	**Metformin**, wenn Ernährung und Bewegung plus Metformin allein nicht zur Blutzucker-kontrolle ausreichen.	einem **Sulfonylharnstoff**, 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 **Thiazolidindion**, wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem Thiazolidindion den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem **Sulfonylharnstoff und Metformin**, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem **Thiazolidindion und Metformin**, wenn die Anwendung eines Thiazolidindion angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	**Insulin**, 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.	**Metformin**, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	einem **Sulfonylharnstoff** bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	**Thiazolidindion** bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	**Insulin** (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.		
o Vildagliptin o A10BH02	o bei Patienten, die durch Diät und Bewe-	o **Metformin** bei Patienten, deren	o einem **Sulfonylharnstoff** bei Patien-	o einem **Thiazolidindion** bei Patien-	**Insulin** (mit oder ohne	o	o

o z. B. Galvus® o Eureas®	gung allein nicht ausreichend therapiert o sind und für die Metformin aufgrund von o Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.	Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.	ten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder	ten mit ungenügender Blutzuckerein-stellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.	Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, o den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.		
Inkretinmimetika							
	Als Monotherapie	**In Kombination mit**					
Albiglutid A10BX13 Eperzan®	<u>Monotherapie</u> Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikatio-nen oder Unverträg-lichkeit als ungeeig-net angesehen wird.	Eperzan® ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als: <u>Kombinationstherapie</u> 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).					
Exenatide A10BX04 Byetta®/Bydureon®		Byetta® / Bydureon® ist angezeigt zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus in Kombination mit - Metformin - Sulfonylharnstoffen - Thiazolidindionen - Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat - 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.
Liraglutid A10BX07 Victoza®		Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen: In Kombination mit: – Metformin oder einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz maximal verträglicher Dosis bei Monotherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff; In Kombination mit: – Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Thiazolidindion bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika.
Glinide		
Nateglinid A10BX03 z.B. Starlix®		Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.
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.	
Glitazone (Thiazolidindione)	*Verordnungsausschluss Anlage III - Arzneimittel-Richtlinie*	
Alpha-Glukosidaseinhibitoren		
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.	
Insulin		
z.B. Humaninsulin	Zur Behandlung des Diabetes mellitus.	
Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)		
Dapagliflozin A10BX09 Forxiga®/Xigduo®	Forxiga® ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als: <u>Monotherapie</u>	

	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. Add-on-Kombinationstherapie 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)..
Empagliflozin A10BX12 Jardiance®	Jardiance® 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, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Add-on-Kombinationstherapie 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).
Canagliflozin A10BX11 Invokana®/ Vokanamet®	Invokana® wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als: Monotherapie 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. Kombinationstherapie 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).

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Inhalt

Indikation für die Recherche 492
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: 492
Systematische Recherche: 493
IQWIG Berichte/ G-BA Beschlüsse 495
Cochrane Reviews 506
Systematische Reviews 515
Leitlinien 538
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: 553

Indikation für die Recherche bei Dulaglutid:

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

G-BA, 2010 [18] Beschluss: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Siehe auch: IQWIG, 2008 [36] Abschlussbericht (Auftrag A05-05A): Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWIG im Jahr 2008. → 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.‘‘
IQWIG, 2009 [37] Abschlussbericht (Auftrag A05-05C): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	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 <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.
G-BA, 2010 [16,17] Beschluss und tragende Gründe: Anlage III – Übersicht der Verordnungs-einschränkungen und –ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„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. Ausgeschlossen nach Anlage III sind Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen: - Nateglinid - Repaglinid Ausgenommen ist die Behandlung von nieren-insuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.“
G-BA, 2008 [12] Beschluss: Änderung der AM-RL in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide	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 > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme

	und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. unwirtschaftlich.‘‘
IQWIG, 2007 [35] Bericht (Rapid Report): Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide	•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. •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) •Als Schaden der Therapie mit Exenatide ist das Auftreten gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse belegt. •Ein Langzeitnutzen oder –schaden bzw. ein Fehlen des Langzeitnutzens oder –schaden ist nicht belegt und bleibt unklar.
G-BA, 2008 [13] Beschluss: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„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.“
IQWIG, 2005 [34] Abschlussbericht: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	•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). •Keine Unterschiede bzw. unzureichende Daten hinsichtlich Lebensqualität, Gewichtszunahme, hypoglykämischen, schwerwiegender, symptomatischer noch nächtlicher Hypoglykämien bei den untersuchten Therapieoptionen. •Tendenziell mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter AM-Nebenwirkungen bzw. scherwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-Glulisin und Insulin-Lispro als unter Humaninsulin.
G-BA, 2010 [19] Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„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.“
IQWIG, 2009 [38] Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes	Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander. Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekompli-

mellitus Typ 2	kationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.
G-BA, 2008 [11] DMP (Stand 2008): Anforderungen an strukturierte Behandlungs- programme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	Blutglukosesenkende Therapie: „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: - Glibenclamid (beim nicht übergewichtigen Patienten), - Metformin (beim übergewichtigen Patienten), - Human-Insulin. 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. Therapieziele: 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 Begleit-erkrankungen 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 Stoffwechsel-entgleisungen, 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.“
G-BA, 2008 [14] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arznei-	„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

mittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin	nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.“
G-BA, 2008 [15] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin	„Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMEA) 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. 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.“
G-BA, 2013 [27] Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin Siehe auch: IQWiG, 2013 [43,51]	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: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Zweifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *(Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber**

	Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [24] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin/Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [44,52]	a) Zweifachkombination Vildagliptin/Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2011 [20] 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 Siehe auch: IQWIG, 2011 [39]	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.
G-BA, 2013 [21] Beschluss des G-BA die Nutzenbewertung	(Erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Absatz 5b SGB V) **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in Kombination

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin Siehe auch: IQWIG, 2012 [41]	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: - die Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin. *(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unver-träglich oder nicht ausreichend wirksam ist.)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:** 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).
IQWIG, 2011 Rapid Report (A05-07): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [40]	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. 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. 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.
G-BA, 2013 [28] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin Siehe auch IQWiG, 2013 [46]	a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit*

	Humaninsulin) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Orale Dreifachkombination von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist*) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. 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. **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)*. **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
G-BA, 2013 [29] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin+Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [47] Und: (neues Anwendungsgebiet) G-BA, 2013 [22] IQWiG, 2013 [48]	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: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin *(ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
	(neues Anwendungsgebiet) Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

	Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [23] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin Siehe auch: IQWiG, 2013 [49]	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: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. 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: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *(Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Dreifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist*) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. e) Kombination Sitagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den

	Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin*(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [26] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin + Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [50]	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: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. 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: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. 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: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [25] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –	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: **Zweckmäßige Vergleichstherapie**: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Dapagliflozin Siehe auch: IQWiG, 2013 [42,45]	b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin**: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. 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: **Zweckmäßige Vergleichstherapie**: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) *(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid**): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin *(ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin:** *Ein* Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2014 [30] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin/Metformin Siehe auch: IQWiG, 2014 [53]	**Zugelassenes Anwendungsgebiet:** 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: - bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird - in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird - 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.

Hemmingsen, 2013 [33] Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of sulphonylureamonotherapy versus placebo, no intervention or other antidiabetic interventions for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).
	Methodik Population: Participants with type 2 diabetes mellitus Intervention/ Komparator: • First-, second- or third-generation sulphonylureas versus placebo, diet, metformin, thiazolidinediones, insulin or any other antidiabetic comparator. • Second- or third-generation sulphonylureas versus firstgeneration sulphonylureas. 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 cardial or peripheral revascularization), Microvascular outcomes, Glycaemic control (fasting plasma glucose and HbA1c), BMI, Weight, Adverse events Studiendauer: 24 Wochen bis 10,7 Jahre Suchzeitraum der syst. Recherche bis August 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 72 (n=22.589)

Ergebnisdarstellung

First-generation sulphonylureas compared with controls for DM type 2

Outcomes	**Relative effect (95%CI)**	**Anzahl Studien (n=)**	**Ouality of Evidence (GRADE)**	**Comments**
All-cause mortality				
Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	**RR 1.46** (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]	**RR 1.18** (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
Cardiovascular mortality				
Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	**RR 2.63** (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]	**RR 1.36** (0.88 to	2 (n=1944)		Trial sequential analysis showed that 1.1% of the re-

	1.48)			quired information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Non-fatal macrovascular outcomes				
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]	**RR 1.08** (0.81 to 1.45)	2 (n=1944)	low	
Cancer				
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	**RR 0.81** (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

Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Ouality of Evidence (GRADE)	Comments
All-cause mortality				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	**RR 0.98** (0.61 to 1.58)	6 (n=3528)	low	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]	**RR 0.92** (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]	**RR 0.96** (0.79 to 1.18)	4 (n=1642)		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]	**RR 1.39** (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]	**RR 1.44** (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.
Cardiovascular mortality				
Intervention vs metformin	**RR 1.47** (0.54 to	6 (n=3528)		Trial sequential analysis showed that 2.7% of the required

[24 weeks to 4 years]	4.01)			information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	**RR 1.30** (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]	**RR 0.96** (0.73 to 1.28)	4 (n=1642)	low	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]	**RR 0.97** (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
Non-fatal macrovascular outcomes				
Composite				
Intervention vs metformin [6 months to 4 years]	**RR 0.67** (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 informationsize to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [52 weeks to 4 years]	**RR 0.91** (0.62 to 1. 33)	6 (n=4600)	low	
Intervention vs meglitinide [12 to 15 months]	**RR 0.50** (0.20 to 1.20)	3 (n=866)		The definition of nonfatal macrovascular outcomes was heterogenous
Non-fatal myocardial infarction				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	**RR 1.02** (0.37 to 2.85)	4 (n=3061)		
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	**RR 0.68** (0.41 to 1.14)	7 (n=4956)	low	
Intervention vs meglitinide [2c. 12 months to 17 months]	**RR 1.03** (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=)	Ouality of Evidence (GRADE)	Comments
All-cause mortality	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Cardiovascular mortality	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Macrovascular outcomes	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Microvascular	Not e-	See	See com-	No meta-analysis possible

outcomes	stimable	comment	ment	
Adverse events				
All adverse events [6 to 12 months]	**RR 0.88** (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 Interventions vs thiazolidinediones [24 to 52 weeks]	**RR 0.54** (0.15 to 1.97)	2 (n=423)		

Conclusions when all sulphonylurea groups (first-, second- and third-generation) were analysed together were similar to those of second-generation sulphonylurea.

Fortsetzung Hemmingsen, 2013	Anmerkungen/Fazit der Autoren • 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. • Several of the included trials had an open-label design, which might have influenced the reporting from both the participants and the investigators. • Diagnostic criteria and definitions of outcomes differed among trials and were not always well defined. • The way sulphonylurea monotherapy or another comparator was applied to the participants varied among the trials. • 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.
Shyangdan, 2011 [62] Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of glucagon-like peptide analogues in patients with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat (>18 J) mit DM Typ 2 Intervention GLP-1 analogue (auch in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff) Komparator: placebo, insulin, an oral anti-diabetic agent, or another GLP-1 analogue Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht, HRQoL, Adverse events

	Studiendauer: mind. 8 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis März 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=6899)
	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 significantlygreater 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 = 0.0015 according to the original analysis). Liraglutide versus sulphonylurea (glimepiride) 2 trials HbA1c: no significant difference between 1.2 or 1.8 mg liraglutide and glimepiride. GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist (exenatide vs liraglutide), 1trial HbA1c: significantly more reduced with liraglutide(-1.22% versus -0.79%, mean difference 0.33 (95% CI 0.11 to 0.55, P < 0.0001).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren: Studies were mostly of short duration, usually 26 weeks. None of the studies was long enough to assess long-term positive or negative effects.
Swinnen, 2011 [63] Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of insulin detemir and insulin glargine compared with each other in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat. mit DM typ 2 Intervention: insulin detemir Komparator: insulin glargin Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht Studiendauer: >12 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: Bis Jan. 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2250)
	Ergebnisdarstellung HbA1c (4 trials, n=2250) 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%). Fasting glucose

	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 heterogeneity [P = 0.11, I2 = 50%] Overall hypoglycaemia 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^2=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 to1.11), with substantial statistical heterogeneity (P = 0.0006, I^2= 83%). Severe hypoglycaemia (4 trials n=2252) 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)
	Anmerkungen/Fazit der Autoren 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.
Richter, 2008 [60] Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention/ Komparator • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. Placebo; • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. einzelne Antidiabetika; • Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika vs. andere Kombinationen der Antidiabetika; • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. intensive Lifestyle Interventionen Endpunkt: <u>Primäre Endpunkte:</u> Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert); Nebenwirkungen; gesundheitsbezogene Lebensqualität <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Körpergewicht, [nicht untersuchte Endpunkte bzw. limitierte Daten: ß-Zellenfunktion; Mortalität Morbidität; Kosten Studiendauer: mind. 12 Wochen mit DPP-4 Inhibitoren; Range: 12-52 Wochen):

	Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25 (n=12864)
	Ergebnisdarstellung (Sitagliptin: 11 trials; Vildagliptin: 14 trials) HbA1c-Wert (Veränderung Ausgangswert - Wert am Ende der Studie) o <u>Sitagliptin (6 RCTs) oder Vildagliptin (6 RCTs) versus Placebo:</u> Unter Berücksichtigung aller Studien, zeigte sich eine hohe Heterogenität (I^2= 65% und 95%) aufgrund japanischer Studien. Nach Ausschluß dieser Studien sag I^2 auf 25%. Stat. signifikanter Vorteil von Sitagliptin und Vildagliptin (Ø- Difference: -0.7 (95%: -0.8, -0.6); p<0.00001 / -0.6 (95%KI: -0.07,-0.05); p<0.00001). - Bei separater Betrachtung von 12 Wochen und 52 Wochen bleiben die DPP-4 Inhibitoren im Vergleich zu Placebo stat. signifikant im Vorteil. o <u>Sitagliptin (2 RCTs) oder Vildagliptin (3 RCTs) versus Monotherapie mit anderen Antidiabetika:</u> Stat. signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sitagliptin und Vildagliptin [Ø-Differenz: 0.33 (95%KI: 0.18-0.48; p= 0.000020) / 0.30 (95%KI: 0.14-0.46; p<0.00001)]. o <u>Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika versus andere Kombinationen der Antidiabetika:</u> Nur Sitagliptin zeigt einen stat. signifikanten Vorteil (Ø-Differenz: -0.40; 95%KI: -0.47;-0.33; p<0.00001); Vildagliptin zeigt keinen stat. signifikant unterschiedlichen Effekt gegenüber anderen Antidiabetika Kombinationen. <u>Nebenwirkungen</u>: Statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der Infektionen unter Sitagliptin (RR: 1.15; 95%KI: 1.02-1.31,P=0.03) 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. <u>Gewicht:</u> o <u>Sitagliptin oder Vildagliptin versus Placebo:</u> Signifikante Gewichtsreduktion unter Placebo gegenüber Sitagliptin und Vildagliptin (Ø -Difference: 0.7 kg; 95%KI: 0.3-1.1; p= 0.0002 / 0.8 kg; 95%KI: 0.2-1.3; p=0.009). o <u>Sitagliptin (3 RCTS) oder Vildagliptin (1 RCT) versus Antidiabetika (Monotherapie):</u> In den meisten Studien trat unter Kontrolle eine statistisch signifikante oder gleichwertige Gewichtsreduktionauf, wenn verglichen wird mit Sitagliptin oder Vildagliptin (Ø-Differenz: Sitgaliptin: 0.6; 95%KI: 0.13-1.07; p=0.012 / Vildagliptin: 1.55; 95%KI: 0.19-1.32; p=0.0089).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Hohe Heterogenität: Japanische Studien, viele unterschiedliche Substanzen bei Vergleich von DPP-4 Inhibitoren in Kombinati-

	on mit anderen Kombinationstherapien, Unterschiede im Patientenkollektiv (vorbehandelte vs. nicht-vorbehandelte Patienten). • Daten zu klinisch relevanten Endpunkten wie Mortalität und Morbidität fehlen. • Die Aussagen basieren teilweise auf wenigen RCTs.

Systematische Reviews

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.	Fragestellung 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. 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: 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? 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? 3. Adverse effects: How do the various treatment options compare with regard to risks of adverse events and side effects? 4. Differences in subgroups: Do the safety and effectiveness of treatment options differ across patient subgroups, especially for adults aged 65 or older?
	Methodik (Die ausführliche Darstellung der Methodik findet sich in der Publikation.) Population: Pat. mit DM Typ II Intervention/ Komparator: alle Wirkstoffe, die zur Behandlung des DM 2 eingesetzt werden. Endpunkt: k.A. 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)
	Ergebnisdarstellung (An dieser Stelle nur eine kurze Zusammenfassung der ausführlichen Ergebnisse gegeben.) **Key Question 1**. 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?

	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 hypogly-

	cemia 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.

	Anmerkungen/Fazit der Autoren 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. 1. We identified few published studies on long-term clinical outcomes such as cardiovascular disease, stroke, nephropathy, and neuropathy. 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. 3. We identified few observational studies that examined macular edema, cancer, and fractures as related to thiazolidinediones, insulin, and other medications.
Monami, 2010 [55] Dipeptydil peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials	Fragestellung Meta-analyse von RCTS zur Beurteilung der Rolle von DPP-4-Inhibitoren bei der Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2
	Methodik Population: Patienten mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Placebo oder einer anderen aktiven Vergleichstherapie (andere orale Antidiabetika und/oder Insulin Endpunkt: HbA1c Wert, Hypoglykämien, andere Nebenwirkungen Beobachtungsdauer >12 Wochen Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien) Suchzeitraum: systemtische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008 (publiziert/nicht publiziert) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):41 (9 unveröffentlichte und 32 veröffentlichte) (n=k.A.)
	Ergebnisdarstellung (Hinweis: zu Saxagliptin nur Phase II Studien vorhanden) <u>HbA1c Wert</u> 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<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. Ähnliche Ergebnisse wurden sowohl bei einer Monotherapie als auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika berichtet, wenn verglichen wird mit Placebo. In den Studien mit aktiven Vergleichstherapien, zeigten DPP-4 Inhibitoren 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 werde, 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/m2; 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 Sulfonylharnstoffe, 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 DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien.

<table>
<tr><td></td><td>Stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Entzündungen im Nasenrachenraum unter Sitagliptin (keine Signifikanzangabe), nicht aber unter Vildagliptin.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Monami, 2013 [56]

Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2
inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized
clinical trials</td><td>Fragestellung:

The aim of the presentmeta-analysis is the assessment of the overall efficacy and safety profile of these drugs, exploring potential differences across individual agents.</td></tr>
<tr><td>Methodik
Population: Patienten mit DM Typ 2

Intervention: SGLT-2 inhibitors

Komparator: placebo or active drugs (oral hypoglycaemic agents and/or insulin) different from other SGLT-2 inhibitors

Endpunkt: HbA1c Wert (nach 12, 24 und 52 Wochen), BMI, Fasting plasma glucose (FPG), Nebenwirkungen

Beobachtungsdauer >12 Wochen

Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien)

Suchzeitraum: systemtische Literaturrecherche bis Mai 2013 (publiziert/nicht publiziert)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (3 unveröffentlichte und 22 veröffentlichte) (n=7524)</td></tr>
<tr><td>Ergebnisse

HbA1c: SGLT-2 inhibitors Vs. Placebo (21 trials): Significant reduction of HbA1c at all the time points considered.

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.

<table>
<tr><th>HbA1c (%)</th><th colspan="4">Sodium glucose co-transport-2 inhibitorsversus</th></tr>
<tr><th></th><th>Glipizide</th><th>Metformin</th><th>Sitagliptin</th><th></th></tr>
<tr><td>N arms</td><td>(1)</td><td>(5)</td><td>(2)</td><td></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] N arms</td><td>(1)</td></tr>
<tr><td>(5)</td><td>(1)</td><td></td><td></td><td></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><td></td></tr>
</table>
*p < 0.05; **p < 0.001.

Effects on Other Metabolic Parameters

In placebo-controlled trials, SGLT-2 inhibitors determined a weight loss during the first 24weeks, which was maintained up to 52 weeks. In the only available trial versus glipizide, dapagliflozin has a more favourable effect on BMI.</td></tr>
</table>

	Serious Adverse Events The overall incidence of serious adverse events was not significantly different with SGLT-2 inhibitors, both in placebo-controlled or active comparator-controlled trials
Phung, 2010 [59] Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes	Fragestellung 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.
	Methodik Population: Pat. DM Typ 2, bei denen keine ausreichende Blutzuckersenkung nach einer Metformin-Monotherapie erzielt wurde. Intervention: orale Antidiabetika Komparator: Placebo oder andere orale Antidiabetika in Kombination mit Metformin Endpunkt: change in HbA1c, proportion of patients achieving HbA1c goal of less than 7%, change in weight, and incidence of hypoglycemia Beobachtungsdauer: 12 bis 52 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Januar 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 (n=11.198)
	Ergebnisdarstellung 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. o Baseline HbA1c Wert < 8%: Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und DPP-4 Inhibitoren. o Baseline HbA1c Wert > 8%: Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. o Dauer 12-14 Wochen: Größere Reduktion mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und Dpp-4 Inhibitoren. o Dauer > 24 Wochen: Größere Reduktion verbunden mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. Thiazilidinedion, 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). GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und DPP-4 Inhibitoren waren mit einem Gewichtsverlust oder einem neutralen Effekt assoziiert. 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.
Van Avendonk, 2009 [64] Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence?	Fragestellung To systematically review the literature regarding insulin use in patients with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: Insulintherapie mit oder ohne einer Kombinationstherapie Komparator: andere oralen Antidiabetika Endpunkt: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert), Nebenwirkungen Follow-Up: mind. 2 Monaten und nicht weniger als 10 Personen in jedem Arm. Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2000 und 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 78 (n=k.A)
	Ergebnisdarstellung (Hinweis: keine Metaanalyse zu den identifizierten Studien.) • 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. • 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. • 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. • Premix Analoga verglichen mit Premix Humaninsulin zeigen einen gleichwertigen Effekt auf den HbA1c-Wert, bei gleichzeitig niedrigerem postprandialen Glukoselevel und ohne einen negativen Effekt auf das Körpergewicht oder hypoglykämischen Er-

	eignissen.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Keine der Studien testete auf Langzeiteffekte wie z.B. mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen. • Lebensqualität wurde in kaum einer Studie als Endpunkt berichtet.
Boussageon, 2012 [5] Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials	Fragestellung 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.
	Methodik Population: Pat. DM Typ 2 Intervention: Metformin Komparator: Diät allein, Plazebo, Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie Endpunkt: Prim.: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität; Sek.: Myokardinfarkte, Schlaganfälle, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovaskuläre Komplikationen Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche bis Juli 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=13.110)
	Ergebnisdarstellung • Allgemein: 9.560 Patienten bekamen Metformin; 3.550 Patienten bekamen eine konventionelle Behandlung oder Placebo. • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter einer Metformintherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortaliät • Hinsichtlich der sekundären Endpunkte, zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin. • Hinweis: Für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität lag eine stat. signifikante He terogenität vor, wenn die UKPDS Studien eingeschlossen wurden (I2 = 41% und 59%). Nach Ausschluss dieser Studie, zeigte sich weiterhin keine Signifikanz.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Wenige Studien in der Metaanalyse • Allgemein wenige Ereignisse
Deacon, 2012 [9] Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl	Fragestellung 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.
	Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren als Add-on zu

peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta-analysis	einer Metformintherapie Komparator Metformin Endpunkt: HbA1c; Gewicht, Nebenwirkungen Studiendauer: 16-30 Wochen Suchzeitraum*:* Systematische Literaturrecherche bis Dez. 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 21 (n=k.A.)
	Ergebnisdarstellung • Allgemein: 7 Studien mit kurzwirksamen GLP-1 Agonisten; 7 Studien mit langwirksamen GLP-1 Agonisten; 14 Studien mit DPP-4 Inhibitoren • 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 <0.001). • Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Exenatid BID und DPP-4 Inhibitoren. • 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 <0.001). • Hinsichtlich des Körpergewichtes, zeigte sich eine vergleichbare Reduktion unter den beiden GLP-1 Agonisten Behandlungsgruppen; bei gleichzeitig keiner Gewichtszunahme unter einer DPP4-Gabe. • Nebenwirkungen traten, bis auf vermehrte Ereignisse von Übelkeit und Erbrechen unter GLP-1 Agonisten, selten auf.
	Schlussfolgerungen und Hinweise durch FBMed • Keine detaillierte Evaluation der Nebenwirkungen, da diese nicht standardisiert in den Studien erfasst wurden. • Keine einheitliche Erhebung und daher unzureichende Information zu anderen Endpunkten wie: Blutdruck, Lipidwerte etc.
Goossen, 2012 [31] Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis	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.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Placebo, Gliptin, anderes Antidiabetikum Endpunkt: Safety outcomes (Hypoglykämien, Nebenwirkungen) Studiendauer >18 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Okt. 2011 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) *(n=k.A.)*
	Ergebnisdarstellung

	• Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Infektionen unter einer Gliptintherapie im Vergleich zu Placebo bzw. einem anderen Antidiabetikum. • 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. • 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, solang 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).
	Hinweise durch FBMed • Es wurden publizierte, gepoolte Daten genutzt. • Allgemein wenige Ereignisse in den Studien. • Nebenwirkungen wurden anhand des Organsystems klassifiziert (nicht individuell).
Hemmingsen, 2012 [32] 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	Fragestellung 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.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: Metformin und Insulin Komparator: Insulin alleine (mit oder ohne Placebo) Endpunkt: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (n=2.117)
	Ergebnisdarstellung • Keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin und Insulin vs. Insulin alleine hinsichtlich der Gesamtmortalität oder kardiovaskulären Mortalität. • 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). • Eine Kombination aus Metformin und Insulin führte zu einer stat. signifikanten Reduktion des HbA1c Wertes (−0,60%, 95% KI: −0,89; −0,31, p<0,001), Gewichtszunahme (−1.27, 95% KI:−2,07;−0,47, p=0,002) und einer Insulin Dosisreduktion (MD -18,65 U/Tag, 95% KI: −22,70; −14.60,P<0,001), wenn verglichen wurde gegen Insulin alleine; bei jedoch hoher Heterogenität zwischen den Studien.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungspotential.

	• Hohe Heterogenität zwischen den Studien. • Wenige Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten. • Studien teilweise von kurzer Dauer. • Metabolische Wirksamkeit meist der primäre Endpunkt in den Studien.
Karagiannis, 2012 [54] Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis	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.
	Methodik Population: Erwachsene Pat. mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Metformin Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM Endpunkt: Veränderung des HbA1c- Wertes; Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von <7% erreichen; Körpergewicht, Abbruchrate aufgrund jeglichen Nebenwirkungen; Auftreten von ernsten Nebenwirkungen; Gesamtmortalität, Hypoglykämien, Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1980-2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n=7136)
	Ergebnisdarstellung • 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. • 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 <7%; jedoch in Bezug auf das Körpergewicht sowohl gegenüber Sulfponylharnstoffen (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). • Allgemein traten nur wenige Hypoglykämien in den Behandlungsgruppen auf. In den meisten Studien zeigte sich eine höhere Hyoplykämierate, wenn kombiniert wurde mit Sulfonylharnstoffen. • Das Auftreten von ernsten Nebenwirkungen war niedriger unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie, wenn verglichen wurde mit Pioglitazon. • Das Auftreten von Übelkeit, Durchfällen und Erbrechen war höher unter einer Metformin oder GLP-1 Agonist Therapie, wenn verglichen wurde gegen DPP-4 Inhibitoren. • Keine Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Risikos auf Nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, oder Harnwegsinfektionen
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Keine separaten Analysen zu den jeweiligen DPP-4 Inhibitoren. • Variabilität des Verzerrungspotentials der Studien.

	• Keine Sensitivitätsanalysen bzw. Metaregression um den Einfluss der Ausgangscharakteristiken zu untersuchen.
Aroda, 2012 [2] Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review	Fragestellung This meta-analysis was performed to support the understanding of the overall evidence by summarizing the findings from studies of the incretin-based therapies.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention/Komparator: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht Studiendauer ≥12 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1990-2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 80 (n=k.A.)
	Ergebnisdarstellung • 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. • 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). • 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. • Die durchschnittliche Gewichtsabnahme mit GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren lagen bei >–2.0 (GLP-1 Agonisten) und -0.2 bis -0.6 kg (DPP-4 Inhibitoren).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Keine Adjustierung für Placebo/ andere nicht AM-bezogene Verbesserungen in HbA1c, FPG oder Gewicht • Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien
Zhang, 2014 [67] Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials.	Fragestellung In the present study, a meta-analysis of randomized clinical trials was conducted to evaluate the efficacy and safety ofDPP-4 inhibitors compared with sulfonylureas as monotherapy or as add-on therapy especially to metformin, in adult patients with T2DM.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention/Komparator: DPP-4 inhibitors, sulfonylureas

	Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht Studiendauer ≥18 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Juni 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (n=10.982)
	HbA1c change, 12 trials (n=6772) 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<0.0001. When comparing the percentage of patients who achieved HbA1c<7% (Figure 2B), sulfonylureas showed better chances of achieving HbA1c<7% compared with DPP-4 inhibitors, MH-OR was 0.91 with 95% CI (0.84 to 0.99), p=0.03. **Body weight, 12 trials (n=9502)** 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<0.0001. **Hypoglycaemia, 12 trials (n=9975)** MH-ORs (95% CI): 0.13 (0.11 to 0.16), p<0.0001 favouring DPP-4-Inhibitors **total adverse events, 12 trials (n=9840)** MH-ORs (95% CI): 0.79 (0.72 to 0.87), p<0.0001 favouring DPP-4-Inhibitors
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • 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. • 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.
Zhang, 2014 [66] Combinational therapy with metformin and sodium-glucose co-transporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Sys-	Fragestellung The present study systematically reviews this important aspect of T2DM management and üerforms 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 Population: Pat. mit DM Typ 2

<table>
<tr><td>tematic review and meta-analyse</td><td>Intervention: SGLT-2 inhibitors in combination with metformin (herein-after SGLT-2 inhibitor–MET)

Komparator: placebo-controlled or metformin-only (hereinafter placebo-MET)

Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht

Studiendauer ≥12 Wochen

Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche: 2000 bis Jan 2014

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=2847)</td></tr>
<tr><td></td><td>Ergebnisse: SGLT-2 inhibition combined with metformin vs Placebo

HbA1c
<table>
<tr><th>duration</th><th>#studies (n=)</th><th>Mean difference (95% CI)</th><th>Significance level (p)</th><th>Hetero-genity (I^2)</th></tr>
<tr><td>After 12-24 weeks</td><td>7 (n=1542)</td><td>-0.47 [-0.66, -0.27]</td><td><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>
</table>
Body weight
<table>
<tr><th>duration</th><th>#studies (n=)</th><th>Mean difference (95% CI)</th><th>Significance level (p)</th><th>Hetero-genity (I^2)</th></tr>
<tr><td>After 12-24 weeks</td><td>7 (n=1572)</td><td>-2.28 [-2.67, -1.88</td><td><0.00001</td><td>35%</td></tr>
<tr><td>After 1 year</td><td>3 (n=659)</td><td>-2.60 [-3.17, -2.03]</td><td><0.00001</td><td>0%</td></tr>
<tr><td>After 2 years</td><td>2 (n=465)</td><td>-3.03 [-3.90, -2.16]</td><td><0.00001</td><td>0%</td></tr>
</table>
Adverse event: The prevalence of ‘at least one study-related AE’ was 13% in the control group and 18% in the treated group</td></tr>
<tr><td></td><td>Anmerkungen/Fazit der Autoren

A few long- term trials can help in arriving conclusive evidence required to judge the potentials of this therapeutic intervention.</td></tr>
<tr><td>CADTH, 2013 [7]</td><td>Fragestellung
The objective of this study was to perform an update of CADTH’s origi-</td></tr>
</table>

Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes — Update Siehe auch CADTH, 2014 [6] Erratum Id 1464	nal 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: 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? 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? Update zu: "Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea"
	Methodik Population: patients inadequately controlled with metformin and sulfonylurea combination therapy 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). Endpunkt: mortality, diabetes-related complications, A1C, bodyweight, hypoglycemia, and serious adverse events Beobachtungszeitraum: mind. 4 Wochen Suchzeitraum: 2009- May 2012 (als Update zur Recherche 1980-2009) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 46 articles describing 40 RCT (n=k.A.)
	Evidence was available for the following 8 drug classes: alpha-glucosidase inhibitors (5 RCTs), meglitinides (1 RCT), TZDs (10 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 ≤ 3.0 mmol/L to ≤ 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 metformin and a sulfonylurea. **Severe Hypoglycemia;** 25 RCTs (n=15,111) 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]).

	Long-term complications of diabetes: There were no RCTs designed to assess differences in long-term diabetes-related complications.
	Anmerkung FBMed: • Der vorliegende Bericht beinhaltet auch eine Untersuchung der cost-effectiveness. Diese wird hier nicht dargestellt. • An error was identified in the CADTH report *Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes —Update* 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)[2] 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.
Clar, 2012 [8] Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes	Fragestellung To assess the clinical effectiveness and safety of the SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes.
	Methodik Population: Erwachsene mit DM2 (bisher unzureichend eingestellt) 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, Komparator: placebo or another active antidiabetic medication in combination with the same antidiabetic co-medication as in the SGLT2 inhibitor group Endpunkt: HbA1C, Chnage in weight, BMI, change in QoL Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Juli 2012 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)
	Ergebnisdarstellung HbA1C Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398) Dapagliflozin at a dose of 10 mg/day significantly reduced HbA1c by (WMD) −0.54% (95% CI −0.67% to −0.40%, p<0.00001) after 12–26

	weeks of treatment compared to placebo. There was significant heterogeneity. Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451) 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) Weight Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398) Dapaglifozin 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<0.00001, no significant heterogeneity) after up to 26 weeks of treatment. Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451) 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<0.0001 between groups).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren 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. The SGLT2 inhibitors are effective in lowering raised blood glucose, and as far as can be assessed from short term results, appear safe.
	Hinweise durch FB Med In D zugelassen: Dapagliflozin
Du, 2013 [10] Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis	Fragestellung The present meta-analysis aimed to compare the therapeutic efficacy of sitagliptin and metformin in the treatment of T2DM.
	Methodik Population: Pat mit DM typ 2 (regardless of gender, age, course of disease, body shape, and race) Intervention/Komparator: Sitagliptin vs Metformin Endpunkt: HbA1c, Fasting blood glucose, BMI, homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR); and homeostasis model assessment-b (HOMA-b)

	Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis April 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=1881)
	Ergebnisdarstellung HbA1c (7 trials n=1881) 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. Fasting plasma glucose (7 trials n=1881) 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). Postprandial plasma glucose level (4 trials n=575) 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). BMI (3 trials n= 243) No significant difference existed in theinfluence on BMI between metformin and sitagliptin (P=0.063, SMD=0.26, 95% CI=- 0.01, 0.54). HOMA-IR (3 trials n=1403) 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 influence 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. HOMA-β (4 trials n=1442) 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)
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Our findings reveal that both drugs have comparable abilities in reducing HbA1c, decreasing body weight, and improving the function of b cells, but sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity.
Wu, 2013 [65]	Fragestellung This meta-analysis was performed to provide an update on the efficacy

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	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.
	Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention/ Komparator: a) DPP-4 inhibitors plus metformin as initial combination therapy b) DPP-4 inhibitor monotherapy vs metformin monotherapy Endpunkt: HbA1C, FPG Weight, adverse cardiovascular events Studiendauer: >12 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Dez. 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=7778)
	Ergebnisdarstellung <u>DPP-4 inhibitor as monotherapy vs metformin</u> HbA1C: lower reduction in HbA1c level [MD=0.28, 95% CI (0.17, 0.40), p<0.00001)] FPG: lower reduction in FPG level [MD=0.81, 95% CI (0.60, 1.02), p<0.00001] Weight: lower weight loss [MD=1.51, 95% CI (0.89, 2.13), <0.00001] 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)] 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<0.00001] <u>DPP-4 inhibitors plus metformin vs. metformin monotherapy</u> HbA1c: higher reduction in HbA1c level [MD=−0.49, 95% CI (−0.57, −0.40), p<0.00001] FPG: higher reduction in FPG level [MD=−0.80, 95% CI (−0.87, −0.74), p<0.00001] Weight: lower weight loss [MD=0.44, 95% CI (0.22, 0.67), p=0.0001]

	Anmerkungen/Fazit der Autoren • 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.
Zhuang, 2013 [68] A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus	Fragestellung This study estimated the effect and security of the two basal long-acting insulin analogs for T2DMby using meta-analysis.
	Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention/ Komparator: insulin glargine and insulin detemir Endpunkt: HbA1C, FBG Studiendauer: >24 Wochen Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): k.A. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1.668)
	Ergebnisdarstellung Variety of HbA1c (3 trials) OR and 95%CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowing diabetic glycated hemoglobin were 0.03 and [-0.08, 0.15], separately. Difference was not statistically significant (p = 0.57). Variety of Fasting Plasma Glucose (FPG) (3 trials) The results combined for meta-analysis demonstrated OR and 95% CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowing diabetic fasting plasma glucose were 0.18 and [–-0.10,0.47], separately. There was no significantly statistical difference (p = 0.21).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Both insulin glargine and insulin detemir can effectively control T2DM patient’s blood glucose. Their effectiveness and security are similar.

Leitlinien

<table>
<tr><td>Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes [58]

Langfassung
Version 3
(Stand April. 2014)</td><td>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)

Diese Leitlinie … ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 01. August 2018 gültig.</td></tr>
<tr><td></td><td>Methodik

(Details zur Methodik im Leitlinien-Report, Version 1, Jan 2014)

Grundlage der Leitlinie: Systematische Recherche nach Leitlinien, Konsensusverfahren, Bewertung von ausgewählten, aktuellen RCT

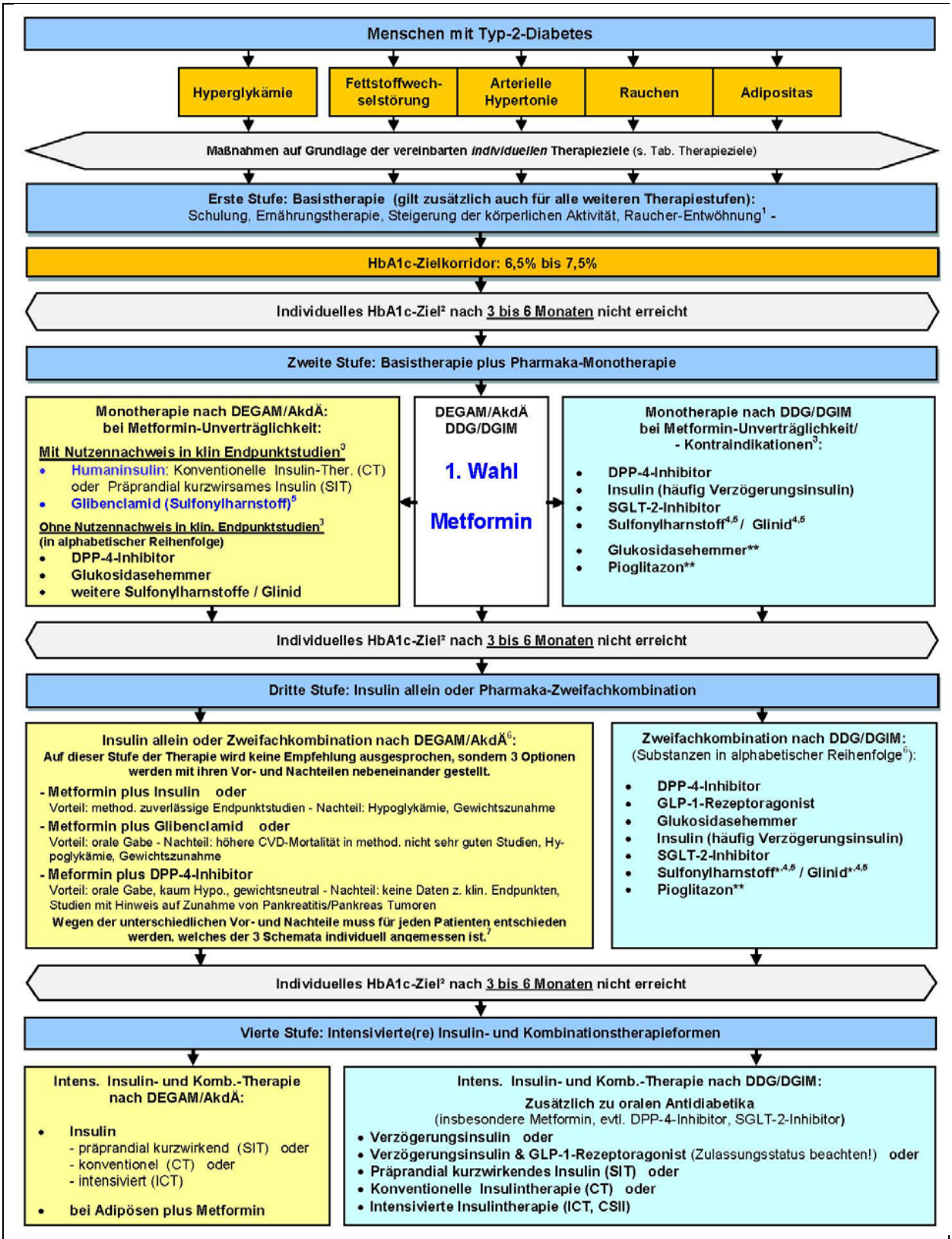
Suchzeitraum: inkl. 2012

Die in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben (www.versorgungsleitlinien.de), soweit möglich an der Einteilung nach GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org/).“

<table>
<tr><th>Empfehlungsgrad</th><th>Beschreibung</th><th>Formulierung</th><th>Symbol</th></tr>
<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>
</table>
</td></tr>
<tr><td></td><td>Empfehlungen - Pharmakotherapie

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.

⇑ (starker Konsens)</td></tr>
</table>



(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 **<u>Orale Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte</u>** • 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. **<u>Orale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte</u>** • Alpha-Glukosidasehemmer Diese Substanzen haben eine relativ schwache plasmaglukosesenkende Wirkung.

- DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine)

Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen besitzen DPP-4-Inhibitoren aufgrund ihres Wirkmechanismusses 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 m²) 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-Profils 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 Stoffwechseldekompensation 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

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 benö-

<table>
<tr><td></td><td>tigen 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.

<u>Parenterale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte</u>

GLP-1-Rezeptorgonisten (Inkretinmimetika, GLP-1-Analoga)
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 Wirkmechanismusses kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.</td></tr>
<tr><td>AkdÄ, 2009 [3]

Arzneiverordnung in der Praxis – Diabetes Mellitus</td><td>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Methodik: Angaben finden sich im kurzgefassten „Leitlinien-Report zur Methodik“
Grundlage der Leitlinie: k.A.

Suchzeitraum: k.A.

LoE: k.A.

GoR
<table><tr><td colspan="2">Kategorien zur Evidenz</td></tr><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. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.</td></tr><tr><td>↓↓</td><td>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.</td></tr><tr><td>↔</td><td>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.</td></tr></table>
Zusammenfassend lassen sich aus den klinischen Studien folgende</td></tr>
</table>

	Empfehlungen ableiten: 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. Metformin ist insbesondere bei übergewichtigen und adipösen Patienten mit Typ-2-Diabetes derzeit die Pharmakotherapie der ersten Wahl. Die günstige Wirkung von Metformin auf die Stoffwechsel-parameter Nüchternblutzucker und HbAC bei Diabetes mellitus Typ 2 ist durch zahlreiche Studien belegt. (↑↑) Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Metformin werden Sulfonylharnstoffe empfohlen. Sulfonylharnstoffe (SH): 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. (↑) Für neuere Antidiabetika konnte bislang im Vergleich zu älteren Wirkstoffen (Metformin, Sulfonylharnstoffe) keine therapeutische Überlegenheit hinsichtlich mikro- oder makrovaskulärer Endpunkte gesichert werden. Glinide senken die Blutglukose postprandial und nüchtern sowie den HbA1c-Wert. Die HbA1c- Senkung von Repaglinid entspricht derjenigen durch Glibenclamid,Gliclazid und Glibornurid. (↑↑) Ergebnisse zu harten klinischen Endpunkten aus Langzeituntersuchungen liegen derzeit nicht vor. (↔) Glitazone (*Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet)* Gliptine **(**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. (↔) Alpha-Glukosidase-Hemmer: 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. (↔)

SIGN, 2010 [61]

Management of diabetes - A national clinical guideline

SIGN=Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Fragestellung

This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of diabetes.

Methodik

Grundlage der Leitlinie: Literaturrecherche

Suchzeitraum: 2004-2008 (als Update der Version 55; Angaben zur Literaturrecherche in einem Extradokument auf der Webseite)

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^{++}	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^{+}	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^{-}	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^{++}, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1^{+}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2^{++}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies 1^{++}or 1^{+}
C	A body of evidence including studies rated as 2^{+}, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 2^{++}
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2^{+}

Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes

	Metformin: • Für übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 sollte eine Behandlung mit Metformin die erste Wahl sein (Empfehlungsgrad A) Sulfonylharnstoffe: • 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). (Thiazolidinedione: *Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet (Kommentar FBMed))* DPP-4 Inhibitoren: • DPP-4 Inhibitoren sollte bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden um die Blutglukose Kontrolle zu verbessern (Empfehlungsgrad A) Alpha-glukosidase Inhibitoren: • Alpha-Glukosidase Inhibitoren können als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden, wenn sie vertragen werden (Empfehlungsgrad B). Meglitinide: *Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.* Glucagon Like Peptide (GLP)-1: • Zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m2) 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). • Liraglutid kann als Drittlinientherapie nach unzureichender Blutzuckersenkung unter Metformin und Thiazolidinedione gegeben werden, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m2) zu erzielen (Empfehlungsgrad A). Insulin: • Die Gabe von oralem Metformin und Sulfonylharnstoffe sollte fortgeführt werden, wenn eine Insulintherapie angezeigt ist (Ziel: Verbesserung/Beibehaltung glykämische Kontrolle) (Empfehlungsgrad A). • 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). • 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).

NICE, 2009 [57]
 	
Type 2 diabetes
The management of type 2 diabetes
NICE clinical guideline 87
 	
Issued: May 2009
last modified: July 2014
	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)
	
	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.)
	
	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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 7.5%, or other higher level agreed with the individual), and the person has: • a body mass index (BMI) ≥ 35.0 kg/m2 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/m2, 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 ≥ 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

<table>
<tr><td></td><td>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 insulin.

• Consider twice-daily pre-mixed (biphasic) human insulin (particularly if HbA1c ≥ 9.0%). A once-daily regimen may be an option.
• 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.

• 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.</td></tr>
<tr><td>American Diabetes Association, 2014 [1]

Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2014</td><td>Fragestellung
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.

Methodik (Hinweise zur Methodik finden sich in einem gesonderten Dokument online)
Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche
Suchzeitraum bis 2013 (Update einer älteren Version)

GoR: ohne Gewichtung
LoE
<table>
<tr><td colspan="2">ADA evidence grading system for clinical practice recommendations</td></tr>
<tr><td>A</td><td>Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including:
• Evidence from a well-conducted multicenter trial
• Evidence from a meta-analysis that incorporated quali-</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	ty ratings in the analysis Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
B	Supportive evidence from well-conducted cohort studies • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies Supportive evidence from a well-conducted case-control study
C	Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies • Evidence from RCTs with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) • Evidence from case series or case reports Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation
E	Expert consensus or clinical experience

Pharmacological Therapy for Hyperglycemia in Type 2 Diabetes Recommendations

- Metformin, if not contraindicated and if tolerated, is the preferred initial pharmacological agent for type 2 diabetes. (A)
- 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)
- 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)
- 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)
- Due to the progressive nature of type 2 diabetes, insulin therapy is eventually indicated for many patients with type 2 diabetes. (B)

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 efficacy 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. 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.

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 analys*[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 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
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, 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. Arzneimittelkommision 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, 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 Insulinanaloga 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, 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, 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, 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 Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA 2010; https://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. 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, 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, 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_Bewertun_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, 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_Insulinanaloga_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, 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, 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/arzneimittelbewertung/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/arzneimittelbewertung/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/arzneimittelbewertung/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/arzneimittelbewertung/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). Dapaglilozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A12-18 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/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/arzneimittelbewertung/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/arzneimittelbewertung/a12_16_saxagliptin/metformin_wirkstoffkombination_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_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/arzneimittelbewertung/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/arzneimittelbewertung/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/arzneimittelbewertung/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/arzneimittelbewertung/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/arzneimittelbewertung/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, 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. Dipeptydil 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, 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.

3. Addendum zur IQWiG-Nutzenbewertung

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG-Berichte – Nr. 312

Dulaglutid (Addendum zum Auftrag A15-07)

Addendum

Auftrag: A15-22
Version: 1.0
Stand: 25.06.2015

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Dulaglutid
(Addendum zum Auftrag A15-07)

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
09.06.2015

Interne Auftragsnummer:
A15-22

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0
Fax: +49 (0)221 – 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG[1]:

- Regine Potthast
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser

Schlagwörter: Dulaglutid, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

Keywords: Dulaglutide, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

[1] Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abbildungsverzeichnis ..... **iv**
Abkürzungsverzeichnis ..... **v**
1 Hintergrund **1**
2 Bewertung der mit der Stellungnahme eingereichten Daten **2**
3 Literatur **5**

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin in der Indikation Dulaglutid + Metformin (A15-07; Fragestellung B) 1

Abbildung 2: Einschlusskriterium HbA1c-Wert in den vom pU betrachteten Studien AWARD-5, Nauck 2007 / Seck 2010 und Arechavaleta 2011 in der Indikation Dulaglutid + Metformin (A15-07; Fragestellung B) 3

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OAD	Orales Antidiabetikum
pU	pharmazeutischer Unternehmer

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.06.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-07 (Dulaglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) beauftragt.

In der Dossierbewertung A15-07 [1] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) für die Fragestellung B (Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem OAD) unter anderem drei adjustierte indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin vorgelegt (Abbildung 1).

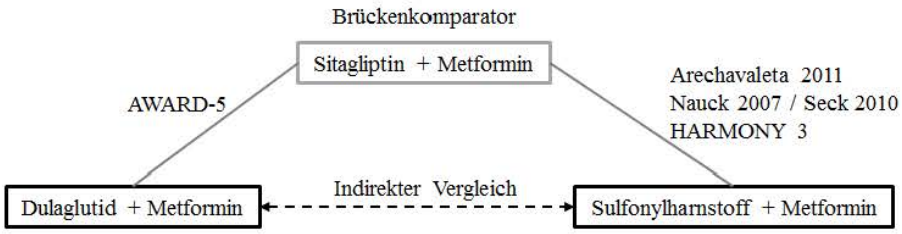


Abbildung 1: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin in der Indikation Dulaglutid + Metformin (A15-07; Fragestellung B)

Der indirekte Vergleich mit der Studie HARMONY 3 wurde für die Bewertung herangezogen. Die indirekten Vergleiche mit den Studien Arechavaleta 2011 [2] und Nauck 2007 / Seck 2010 [3,4] waren nicht für die Nutzenbewertung geeignet, unter anderem weil in den vom pU vorgelegten Analysen relevante Daten nicht berücksichtigt wurden und daher keine sachgerechte Abwägung positiver und negativer Effekte auf Basis dieser beiden indirekten Vergleiche möglich war.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid hat der pU weitere Unterlagen für den indirekten Vergleich über die Studie Nauck 2007 / Seck 2010 eingereicht [5]. Dieser indirekte Vergleich untersucht den Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin gegenüber dem in Deutschland nicht zugelassenen Sulfonylharnstoff Glipizid. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser Unterlagen beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung der mit der Stellungnahme eingereichten Daten

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid hat der pU Unterlagen für den indirekten Vergleich von Dulaglutid + Metformin (Studie AWARD-5) gegenüber Glipizid + Metformin (Studie Nauck 2007 / Seck 2010) eingereicht [5].

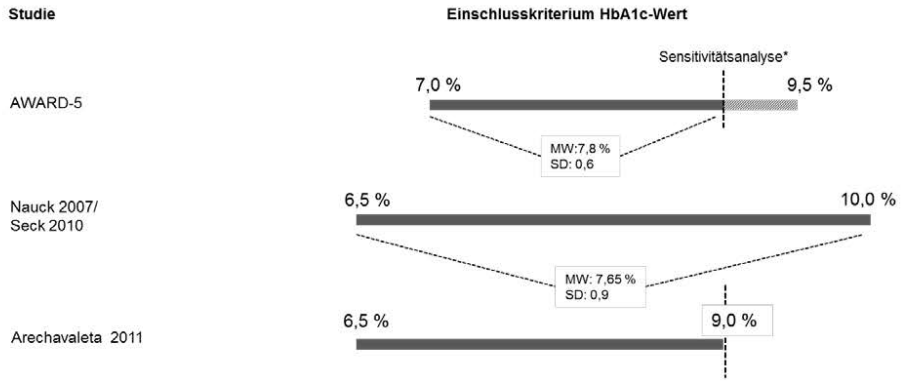
Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist für die Ableitung des Zusatznutzens von Dulaglutid nicht geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

Vergleich der Studienpopulationen der Studien AWARD-5 und Nauck 2007 / Seck 2010

Die Studie AWARD-5 schließt Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 7,0 % und 9,5 % ein, die Studie Nauck 2007 / Seck 2010 schließt hingegen Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 6,5 % und 10 % ein. Demnach werden in die Studie Nauck 2007 / Seck 2010 sowohl Patienten mit einem niedrigeren HbA1c-Ausgangswert als auch Patienten mit einem höheren HbA1c-Ausgangswert im Vergleich zur AWARD-5-Studie eingeschlossen. Die tatsächlich in der Studie vorliegenden HbA1c-Ausgangswerte der Patienten unterscheiden sich dennoch deutlich: Sie liegen im Mittel bei 8,15 % (AWARD-5) bzw. 7,65 % (Nauck 2007 / Seck 2010). Die eingeschlossenen Patientenpopulationen sind daher insgesamt nicht ausreichend ähnlich.

Sensitivitätsanalyse des pU zur Studie AWARD-5

Um die relevanten Unterschiede der HbA1c-Ausgangswerte der Patientenpopulationen zwischen den beiden Studien anzugleichen, führt der pU eine Sensitivitätsanalyse für die Studie AWARD-5 durch. Dabei gibt der pU an, dass er die Einschlusskriterien der AWARD-5-Studie an die der Studie Nauck 2007 / Seck 2010 anpasst. Dies ist jedoch falsch: Da die Einschlusskriterien der Studie AWARD-5 sowohl nach unten (7,0 %) als auch nach oben (9,5 %) enger waren als die der Studie Nauck 2007 / Seck 2010 (6,5 % bzw. 10 %), ist eine Anpassung an die Einschlusskriterien der Studie Nauck 2007 / Seck 2010 gar nicht möglich. Aus weiteren vom pU vorgelegten Unterlagen geht hingegen hervor, dass der pU die Einschlusskriterien der Studie AWARD-5 nicht an die eigentlich interessierende Studie Nauck 2007 / Seck 2010 angepasst hat, sondern an die Studie Arechavaleta 2011. Abbildung 2 illustriert das Vorgehen des pU.



* Der pU führt eine Sensitivitätsanalyse für die Studie AWARD-5 durch. Hierfür passt er die Patientenpopulation der Studie AWARD-5 hinsichtlich des Einschlusskriteriums HbA1c-Werts an die Population der Studie Arechavaleta 2011 an.
MW: mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn; SD: Standardabweichung

Abbildung 2: Einschlusskriterium HbA1c-Wert in den vom pU betrachteten Studien AWARD-5, Nauck 2007 / Seck 2010 und Arechavaleta 2011 in der Indikation Dulaglutid + Metformin (A15-07; Fragestellung B)

Aus Abbildung 2 wird deutlich, dass das Vorgehen des pU nicht zu einer Angleichung der Populationen führt, sondern im Gegenteil dazu, dass sich die Spannweite der eingeschlossenen Population noch stärker unterscheidet als dies gemessen an den eigentlichen Einschlusskriterien der beiden Studien ohnehin schon der Fall ist. Die Sensitivitätsanalyse des pU verstärkt demnach die Unähnlichkeit der Populationen. Daran ändert auch die Tatsache nichts, dass der Mittelwert des HbA1c-Ausgangswerts mit 7,8 % sich dem der Studie Nauck 2007 / Seck 2010 eher zufällig annähert, denn die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Populationen ist nicht allein am Mittelwert, sondern auch anhand der Verteilung zu beurteilen.

Ergänzend ist in diesem Zusammenhang anzumerken, dass gemäß den Angaben zur Studie Nauck 2007 / Seck 2010 sich gerade in der Patientengruppe mit einem HbA1c-Ausgangswert von über 9 % die Studienergebnisse von denen bei Patienten mit niedrigerem HbA1c-Ausgangswerten unterscheiden [3].

Zusammenfassung

Die in den Studien AWARD-5 und Nauck 2007 / Seck 2010 eingeschlossenen Populationen sind nicht ausreichend ähnlich. Gemessen an der Spannweite der eingeschlossenen Population verstärkt die vom pU zur AWARD-5-Studie vorgelegte Sensitivitätsanalyse diesen Unterschied noch. Die Sensitivitätsanalyse führt daher nicht zu einer ausreichenden Ähnlichkeit der Populationen. Der indirekte Vergleich über die Studien AWARD-5 und Nauck 2007 / Seck 2010 ist insgesamt nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem OAD abzuleiten.

Unabhängig von der Eignung dieses indirekten Vergleichs ändern die vom pU eingereichten Daten die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Fragestellung B nicht, da sich vergleichbare Ergebnisse gegenüber dem indirekten Vergleichs mit der Studie HARMONY 3 zeigen: Einem positiven Effekt hinsichtlich nicht schwerer Hypoglykämien steht ein negativer Effekt bei gastrointestinalen Nebenwirkungen gegenüber. Auch erhöhen die vom pU nachgereichten Daten die Aussagsicherheit für den Vergleich von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht, zumal sich der nachgereichte indirekte Vergleich auf den in Deutschland nicht zugelassenen Sulfonylharnstoff Glipizid bezieht.

Insgesamt ändern die vom pU eingereichten Unterlagen zur Fragestellung B die Einschätzung der Nutzenbewertung A15-07 [1] nicht: Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dulaglutid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-07 [online]. 29.04.2015 [Zugriff: 24.06.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 299). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-07_Dulaglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

2. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab 2011; 13(2): 160-168.

3. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab 2007; 9(2): 194-205.

4. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. Int J Clin Pract 2010; 64(5): 562-576.

5. Lilly Deutschland. Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid (Trulicity) im Anwendungsgebiet B; indirekter Vergleich: AWARD-5 versus Nauck 2007/Seck 2010 [unveröffentlicht]. 2015.