

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dulaglutid (Erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gemäß §13 (Diabetes mellitus Typ 2))

Vom 16. Juli 2020

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dulaglutid (Trulicity®) gemäß Fachinformation (Stand Oktober 2019)	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	27
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	32
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33
2.4 Therapiekosten	34
3. Bürokratiekosten	43
4. Verfahrensablauf	43

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 folgenden 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

Der Wirkstoff Dulaglutid (Trulicity®) wurde erstmals am 1. Februar 2015 in den Verkehr gebracht. In seiner Sitzung am 16. Juli 2015 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Dulaglutid gemäß § 35a SGB V beschlossen. Mit Beschluss vom 18. Juli 2019 hat der G-BA auf Antrag seiner Mitglieder eine erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfahrensordnung (VerfO) für den Wirkstoff Dulaglutid veranlasst. Die erneute Nutzenbewertung wurde aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aus der abgeschlossenen Studie REWIND (NCT01394952) veranlasst.

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Wirkstoff Dulaglutid ist der 1. Februar 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 31. Januar 2020 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 2020 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 vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dulaglutid nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dulaglutid (Trulicity®) gemäß Fachinformation (Stand Oktober 2019)

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

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

– zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten²

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin oder
- Humaninsulin + Liraglutid oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten³

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

d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten³

d2) bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m²

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten²

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 dagegensprechen.

³ zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

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.

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

zu 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben:

Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloga) sind für die Mono- und die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Mono- wie für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika, u.a. Alpha-Glukosidaseinhibitoren, Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Glinide, SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) und Inkretinmimetika.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in diesem Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.

zu 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

- Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt, für die Kombination mit Metformin ist der Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 16. Mai 2013 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt),
- Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt, für die Kombination mit oralen Antidiabetika gilt der Zusatznutzen als nicht belegt),
- Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Vildagliptin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Mai 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Vildagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Insulin degludec (Beschluss vom 16. Oktober 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Dezember 2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt); Beschluss vom 20. August 2015 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 16. Mai 2019 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bezogen ausschließlich auf die Behandlung erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 5. Februar 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),

- Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin, für andere Therapieregime ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Insulin degludec/Liraglutid (Beschluss vom 15. Oktober 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Februar 2016 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Empagliflozin (Beschluss vom 1. September 2016: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln; Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung für die Kombination mit Metformin; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Empagliflozin/Metformin (Beschluss vom 1. September 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Saxagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Beschluss vom 1. Februar 2018 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Sitagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin; für alle weiteren Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 22. März 2019 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf bezogen ausschließlich auf die Zweifachkombinationstherapie mit Metformin): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen).
- Sitagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Insulin glargin/Lixisenatid (Beschluss vom 16. August 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Ertugliflozin/Sitagliptin (Beschluss vom 01. November 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Semaglutid (Beschluss vom 2. Mai 2019: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt).
- Empagliflozin/Linagliptin (Beschluss vom 22. November 2019: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Dapagliflozin (Beschluss vom 19. Dezember 2019: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Kombinationstherapie aus Dapagliflozin mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln und nur für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt).
- Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 19. Dezember 2019: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen nur für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, die

weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt).

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{4,5}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁶.

Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen sind demnach nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als auch Sulfonylharnstoffe und Insulin als zweckmäßige Therapien im Anwendungsgebiet anzusehen. Es kommen die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar und wird daher in Studien, gemäß bisherigen Beschlüsse im Bereich Diabetes mellitus Typ 2, als Komparator akzeptiert.

Für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin liegen positive Studienergebnisse der Studie 1245.28 und der Studie EMPA-REG-Outcome hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte von Empagliflozin für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ausschließlich mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vor. Für die Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin ergab sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid) für alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Darüber hinaus ergab sich auf Basis der Studie EMPA-REG-Outcome ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Empagliflozin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Empagliflozin daher nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der EMPA-REG Outcome-Studie operationalisiert als mindestens eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung, siehe Studienprotokoll, Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

Weiterhin liegt für Liraglutid der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor. Auf Basis dieser positiven Studienergebnisse bei

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ 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

kardiovaskulären Endpunkten kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid zusätzlich zu mindestens einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren⁷ als zweckmäßig anzusehen ist. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der Studie LEADER operationalisiert als mindestens eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, klinisch relevante arterielle Verschlusskrankung bzw. Revaskularisation, Koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz (eGFR \leq 60 ml/min/1,73 m²) oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II oder III), siehe Studienprotokoll, Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827. Darüber hinaus zeigten sich für Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² in der Studie LEADER Vorteile bei der Gesamtmortalität, bei Schlaganfällen sowie dem kombinierten Endpunkt MACE.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen fehlen bislang Langzeitsicherheitsdaten, diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es wird vorausgesetzt, dass die antidiabetische Therapie zunächst mit einer Metformin-Monotherapie begonnen wird. Wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/Unverträglichkeit nicht geeignet ist, ist ein Sulfonylharnstoff einzusetzen.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung mit einer glomerulären Filtrationsrate GFR < 60 bis 30 ml/min kann Metformin gemäß Fachinformation unter Berücksichtigung der entsprechenden maximalen Tagesdosis verabreicht werden.

Zu Patientengruppe „b)“ (*Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren*) ist ggf. in Einzelfällen bei Patienten, bei denen Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist, Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen. Da es sich um eine insgesamt kleine Patientengruppe handelt, wird keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zu Patientengruppe „c)“ (*Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren*): eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhten Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen kritisch diskutiert, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie in Kombination mit Metformin, mit Empagliflozin oder mit Liraglutid indiziert ist. Sofern Metformin, Empagliflozin und Liraglutid gemäß der Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind und eine

⁷ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

Kombination mit Insulin nicht infrage kommt, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

In der antidiabetischen Therapiesituation der Patientengruppe „d“ (*Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren*) gilt im Rahmen einer ICT die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert.

Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u.a.) eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wird.

Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder Vor- noch Nachteile gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden.

Beim Kostenvergleich sind jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin zu berücksichtigen, da dies als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Bei Insulin glargin handelt es sich um ein Insulinanalogon, das zwar nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dulaglutid wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
 - d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
 - d2) bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m²
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Patientengruppenübergreifende Aspekte

Für die erneute Nutzenbewertung von Dulaglutid nach § 35a SGB V bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko wurde die Studie REWIND vorgelegt.

In die Studie wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Die Studienmedikation im Interventions- bzw. Vergleichsarm wurde jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten gegeben. Aufgrund des Designs der Studie REWIND sind in der Gesamtpopulation Patienten mit unterschiedlichen Vergleichstherapien umfasst. Diese lassen sich nicht in die verschiedenen Patientenpopulationen gemäß den Vorgaben vom G-BA für die entsprechenden Patientengruppen sowie die jeweils festgelegten Vergleichstherapieoptionen einteilen. Daher kann eine Beurteilung der Studie REWIND nur übergreifend über alle Patientengruppen gemeinsam erfolgen.

Studie REWIND

Bei der Studie REWIND handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte zweiarmige Studie, die multizentrisch in Afrika, Asien Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt wurde. In die Studie REWIND wurden erwachsene Patienten im Alter von ≥ 50 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert von $\leq 9,5$ % eingeschlossen; eine untere Grenze für den HbA1c-Wert wurde nicht definiert. Die Patienten wiesen ein hohes kardiovaskuläres Risiko auf, das wie folgt definiert war. Bei Patienten mit einem Mindestalter von 50 Jahren musste eine **manifeste kardiovaskuläre Erkrankung** vorliegen (z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte).

Bei Patienten mit einem Mindestalter von 55 Jahren musste eine **subklinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung** vorliegen (z.B. dokumentierte Gefäßstenose von > 50 % in Herzkrankgefäßen, Karotis oder Arterien der unteren Extremitäten oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) dauerhaft < 60 ml/min/1,73 m²).

Bei Patienten mit einem Mindestalter von 60 Jahren mussten mindestens zwei **Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen** vorliegen (z.B. Tabakkonsum oder Hypertonie).

Bei 31 % der Studienteilnehmer bestand zu Studienbeginn eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung. Mindestens 20 % wiesen einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 30 ml/min/1,73 m² auf.

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen: die Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt; 36 % der Studienteilnehmer sind der Region Europa zuzuordnen. Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche HbA1c-Wert bei 7,3 % und der systolische Blutdruck bei 137 mmHg.

Insgesamt wurden 9901 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Dulaglutid 1,5 mg (N = 4949) oder Placebo (N = 4952) randomisiert zugeteilt. Dulaglutid bzw. Placebo wurde zusätzlich zu der bereits bestehenden antidiabetischen Behandlung und kardiovaskulären Hintergrundtherapie verabreicht. Nahezu alle Patienten (95 %) erhielten bereits zu Studienbeginn eine antidiabetische Therapie, ca. 24 % wurden mit Insulin (ggf. in Kombination mit oralen Antidiabetika) behandelt, ca. 81 % mit Metformin und ca. 46 % mit Sulfonylharnstoff. Über 90 % der Studienteilnehmer wurde zu Studienbeginn mindestens eine kardiovaskuläre Begleitbehandlung mit u.a. Antihypertensiva, Lipidsenker und/oder antithrombotischer Medikation verabreicht.

Um die HbA1c-Zielwerte zu erreichen, konnte die antidiabetische Hintergrundtherapie ab dem Zeitpunkt der Randomisierung nach Ermessen des Prüfarztes sowie nach lokalen Leitlinien und Standards angepasst werden. Bei Nichterreichung der HbA1c-Zielwerte und/oder Auftreten schwerer Hyperglykämien wurden gemäß Studienprotokoll zusätzliche therapeutische Maßnahmen empfohlen, die nach Ermessen des Prüfarztes erst ab Monat 3 nach Randomisierung, sofern keine frühere Intervention angezeigt war, durchgeführt werden konnten. Eine Behandlung mit anderen GLP-1-Rezeptoragonisten und DPP-4-Inhibitoren war während der Studie nicht erlaubt. Bezüglich der Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren war in beiden Armen eine Therapie gemäß nationalem Standard nach Einschätzung des Prüfarztes vorgesehen.

Die Studiendauer war ereignisgesteuert geplant, bis mindestens 1200 Patienten mit einem bestätigten schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignis (MACE) erfasst werden, und auf eine Behandlungsdauer von 7 Jahren angelegt. Die mediane Beobachtungszeit lag bei 5,2 Jahren. Patienten, die die Studienmedikation nach Randomisierung vorzeitig abgebrochen hatten, wurden bis zum Studienende weiter beobachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt MACE, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall. Es wurden weitere patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse erfasst. Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Eignung der Studie für die Nutzenbewertung

Nach Prüfung der Daten weist die Studie in unterschiedlichen Aspekten methodische Limitationen auf:

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Anstelle einer separaten Darstellung von Ergebnissen zu allen der unter Punkt 2.1.2 *Zweckmäßige Vergleichstherapie* dargestellten Fragestellungen des G-BA, legt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier u.a. die Studie REWIND für eine vom ihm definierte Fragestellung zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko mit Dulaglutid zusätzlich zu einer Standardtherapie im Vergleich zu einer Standardtherapie vor.

Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko stellen eine Teilpopulation der Patienten dar, die vom Anwendungsgebiet von Dulaglutid umfasst sind. Der Zusatznutzen ist gemäß der Festlegung des G-BA für alle Patientengruppen gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Auswertungen, die alle Patientengruppen umfassen, legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.

Davon unabhängig ist die Studie REWIND auch für den vom pharmazeutischen Unternehmer beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie nicht uneingeschränkt geeignet. Vor dem Hintergrund, dass die eingeschlossenen Patienten ein hohes kardiovaskuläres Risiko bzw. eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen, ist es fraglich, ob die in der Studie durchgeführte antidiabetische Standardtherapie einer nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse empfohlenen Behandlung des Diabetes mellitus entspricht. Gerade bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung wurde durch die Behandlung von Liraglutid bzw. Empagliflozin ein positiver Effekt bei der Vermeidung von Todesfällen nachgewiesen. Gemäß derzeit gültigen Leitlinien⁸ werden die Wirkstoffe Liraglutid und Empagliflozin, die beide insbesondere bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA bestimmt wurden, ausdrücklich bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko⁸ bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung empfohlen. Liraglutid (GLP-1-Rezeptoragonist, GLP-1-RA) war zu keinem Zeitpunkt der Studie REWIND erlaubt, so dass aufgrund dieser Einschränkung lediglich 75 Patienten (1,5 %) im Vergleichsarm nach Beginn der Studie GLP-1-RA, darunter Liraglutid, erhalten hatten. Die Behandlung mit Empagliflozin war zwar innerhalb der Studie erlaubt, allerdings wurden nur 488 Patienten (9,9 %) in der Kontrolle nach Beginn der Studie mit SGLT-2-Inhibitoren, darunter Empagliflozin, behandelt. Insbesondere vor dem Hintergrund des sehr geringen Einsatzes von Liraglutid und Empagliflozin (insgesamt < 10%) erscheint die in der Studie durchgeführte antidiabetische Therapie nicht angemessen. Daher lassen sich die Ergebnisse der Studie REWIND nicht mit hinreichender Sicherheit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, und können demnach nicht hinreichend valide interpretiert werden.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus der in der Studie durchgeführten Therapie mit Dulaglutid. Angesichts der Tatsache, dass Dulaglutid gemäß Fachinformation nur bei

⁸ Cosentino et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal (2019) 00, 1 – 69; doi:10.1093/eurheartj/ehz486

unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 unterstützend zu Diät und Bewegung angezeigt ist, und vor dem Hintergrund, dass mehr als die Hälfte der Patienten einen HbA1c-Wert zu Studienbeginn unter 7,5 % aufwies, lässt sich nicht abschließend beurteilen, ob damit ein Großteil der Patienten überhaupt eine Eskalation der antidiabetischen Therapie benötigt hätte.

Darüber hinaus lässt sich bei der Betrachtung glykämischer Schwellenwerte zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten ableiten, dass bei mehr als 40 % der Patienten im Vergleichsarm, die mit einem HbA1c-Wert zu Studienbeginn > 7,5 % eine Eskalation der blutzuckersenkenden Therapie wahrscheinlich benötigt hätten, keine gleichwertige Blutzuckerkontrolle im Vergleich zum Dulaglutid-Arm erreicht wurde. So lag der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,5$ % zu Monat 3 mit 17,7 % versus 47,5 % und zu Monat 12 mit 22,4 % versus 46,7 %, jeweils im Interventions- gegenüber dem Vergleichsarm, im Vergleichsarm deutlich über dem im Dulaglutid-Arm. Aufgrund identischer Zielvorgaben und vorhandenen Eskalationsmöglichkeiten der antidiabetischen Begleittherapie in beiden Behandlungsarmen wäre eine entsprechende vergleichbare Senkung des HbA1c-Werts zwischen der Intervention mit Dulaglutid und der Kontrolle, mindestens jedoch eine weitgehende Annäherung innerhalb des ersten Studienjahres zu erwarten gewesen. Die Gründe für die geringere Senkung der HbA1c-Werte im Vergleichsarm gegenüber dem Dulaglutid-Arm sind nicht ersichtlich. Beispielsweise lässt sich aus den Anpassungen der antidiabetischen Therapie im Studienverlauf nicht ableiten, dass die Eskalationsmöglichkeiten zu 100 % ausgeschöpft worden wären. Inwieweit eine Optimierung der Insulinstrategie bei den mit Insulin behandelten Patienten durchgeführt wurde, ist unklar.

Begleitbehandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten

Darüber hinaus deuten die Daten zum Blutdruck im Studienverlauf darauf hin, dass die Versorgung hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren und der kardiovaskulären Erkrankungen ebenfalls nicht ausreichend und nicht gemäß den Vorgaben im Studienprotokoll umgesetzt wurde. Im Studienverlauf zeigen sich beim systolischen Blutdruck auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Dulaglutid, obwohl aufgrund der Studienvorgaben eine vergleichbare Blutdruckeinstellung zwischen den Behandlungsgruppen zu erwarten gewesen wäre.

Fazit

Insbesondere vor dem Hintergrund der Fortentwicklung der antidiabetischen Therapie und unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinienempfehlungen⁸, die bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit einem hohen kardiovaskulären Risiko die Anwendung von Liraglutid bzw. Empagliflozin vorsehen, wäre zu erwarten gewesen, dass die Patienten im Rahmen der durchgeführten Standardtherapie vermehrt mit Liraglutid bzw. Empagliflozin behandelt worden wären. Da diese Wirkstoffe, die auch vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurden, nur in sehr geringem Ausmaß eingesetzt wurden, können die Studienergebnisse nicht uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Nichtsdestotrotz wird die Studie aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Patienten, der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte, insbesondere hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und Gesamtmortalität, sowie der Beobachtungsdauer von im Median 5,2 Jahren insgesamt für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet.

Zu den Ergebnissen der Studie REWIND:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität und Morbidität

Gesamtmortalität / kardiovaskuläre Mortalität

Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gesamtmortalität und der Endpunkte „kardiovaskulärer Tod“, „tödlicher Myokardinfarkt“ bzw. „tödlicher Schlaganfall“ vor.

Kombinierter Endpunkt MACE

Der kombinierte Endpunkt „Major adverse cardiovascular events (MACE)“ erfasst die Endpunkte „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“. Im Kombinierten Endpunkt MACE zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dulaglutid. Bei der Betrachtung der Einzelkomponenten zeigt sich im Endpunkt „nicht tödlicher Schlaganfall“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid. Bei den weiteren Komponenten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund von Herzinsuffizienz

Bei diesem Endpunkt war eine dringende Visite als ein dringender, nicht geplanter Besuch bei einem Arzt oder der Notaufnahme definiert, wobei klinische Zeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz und die Notwendigkeit einer zusätzlichen und intensivierten Therapie vorliegen sollten. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Chronische Nierenersatztherapie

Der Endpunkt „chronische Nierenersatztherapie“ wurde bei den Patienten erhoben, bei denen eine Dialyse oder eine Nierentransplantation durchgeführt wurde. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion

Der Endpunkt „Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“ wurde als andauernde Verdopplung des Serum-Kreatinins im Vergleich zum Ausgangswert (in zwei konsekutiven Messungen) und andauernder eGFR-Wert ≤ 45 ml/min/1,73 m² (bei zwei konsekutiven Berechnungen) operationalisiert. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid im Vergleich zur Kontrolle.

Kombinierter Endpunkt diabetische Retinopathie

Der Endpunkt diabetische Retinopathie bestand aus den Einzelkomponenten „diabetische Retinopathie, die eine Lasertherapie erfordert“, „diabetische Retinopathie, die eine Vitrektomie erfordert“, und „diabetische Retinopathie, die eine anti-VEGF Therapie erfordert“. Sowohl im kombinierten Endpunkt, als auch in den jeweiligen Einzelkomponenten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

In der Studie REWIND wurden keine Endpunkte der Kategorie Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Gesamtraten

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Zur Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) können keine Aussagen zur statistischen Signifikanz gemacht werden. Bei der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den

Behandlungsarmen. Beim Endpunkt „Abbruch wegen UE“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Dulaglutid im Vergleich zu Placebo.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Schwere Hypoglykämien und akute Pankreatitis

Bei den Endpunkten „schwere Hypoglykämien“ und „akute Pankreatitis“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gastrointestinale Erkrankungen

Im Endpunkt „gastrointestinale Erkrankung“ (SOC), hierbei bei den PT „Übelkeit“ und „Diarrhö“, zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Dulaglutid.

Ergänzende Endpunkte

HbA1c Änderung

Bei der Änderung im HbA1c-Wert von Studienbeginn an bis zu Monat 60 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid. Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

Körpergewicht

Bei der Änderung des Körpergewichts von Studienbeginn an bis zu Monat 60 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid. Der Endpunkt „Körpergewicht“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

Gesamtbewertung

zu Patientengruppen b), c) und d), jeweils bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit hohem kardiovaskulärem Risiko

Für die erneute Nutzenbewertung nach §35a SGB V aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse von Dulaglutid als Monotherapie oder in Kombination zu anderen Antidiabetika zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, unterstützend zu einer Diät und Bewegung, wurde die Studie REWIND vorgelegt. Anhand der vorgelegten Daten können nur Aussagen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen kardiovaskulären Risiko getroffen werden. Für Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko liegen, mit Ausnahme der Patientengruppe d1), keine geeigneten Studien für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

In der Studie wurde Dulaglutid gegenüber Placebo untersucht, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie, definiert als eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten gemäß nationalem Standard. Für eine Monotherapie mit Dulaglutid lassen sich insgesamt keine aussagekräftigen Daten ableiten (siehe unten Abschnitt zu den einzelnen Therapieregimen).

Die Studie REWIND weist insgesamt methodische Limitationen auf. Es ergeben sich u.a. Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapieoptionen mit Liraglutid bzw. Empagliflozin. In der Studie wurden Liraglutid bzw. Empagliflozin nur in sehr geringem Maße eingesetzt, obwohl für beide Wirkstoffe ein positiver Effekt bei der Vermeidung von Todesfällen nachgewiesen wurde und gemäß Leitlinien⁸ bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko ausdrücklich empfohlen werden. Somit kann nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die Patienten im Vergleichsarm eine adäquate antidiabetische Behandlung erhalten haben. Vor diesem

Hintergrund ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht mit hinreichender Sicherheit möglich. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen Teil der Patienten möglicherweise kein Eskalationsbedarf zu Studienbeginn bestand.

Trotz der festgestellten methodischen Limitationen wird die Studie jedoch aufgrund der Anzahl an eingeschlossenen Patienten, der Beobachtungsdauer von im Median 5,2 Jahren, und der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte, insbesondere hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und Gesamtmortalität, insgesamt für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet.

In der Kategorie Mortalität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität für den kombinierten Endpunkt „MACE“ (bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall), bei der Einzelkomponente „nicht tödlicher Schlaganfall“ sowie beim Endpunkt „andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“ zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid gegenüber der Kontrolle.

Bei den weiteren Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ des Endpunkts MACE, bei den Endpunkten „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“, „chronische Nierenersatztherapie“ und „diabetische Retinopathie“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Endpunkte zur Kategorie Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Dulaglutid gegenüber dem Vergleichsarm im Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ sowie „gastrointestinale Erkrankungen (SOC)“, jeweils bei den PT „Übelkeit“ und „Diarrhö“. Bei der Gesamtrate der SUE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Unter Berücksichtigung der nicht mehr als geringfügigen positiven Effekte in den Kategorien Morbidität, sowie der negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und in Anbetracht der oben genannten methodischen Limitationen der Studie REWIND wird in der Gesamtschau kein Zusatznutzen abgeleitet.

Zu den einzelnen Therapieregimen:

Patientengruppe a)

In Patientengruppe a) sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 umfasst, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) vorgelegt, die geeignet gewesen wäre, um den Zusatznutzen einer Dulaglutid-Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2, unterstützend zu einer Diät und Bewegung, zu bewerten, wenn eine Einnahme von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.

In der für die Bewertung des Zusatznutzens vorgelegten Studie REWIND (s.o. Patientengruppenübergreifende Aspekte) wurden lediglich 5,4 % der Patienten mit Dulaglutid ohne weitere antidiabetische Medikation behandelt. Zudem ist unklar, inwieweit für diese Patienten, bzw. wie groß der Anteil der Patienten ist, bei denen das Zulassungskriterium

„Metformin-Unverträglichkeit bzw. -Kontraindikation, unterstützend zu Diät und Bewegung“, berücksichtigt wurde. Zudem erfolgte die Behandlung mit Dulaglutid mit der zweifachen Dosis als die empfohlene Dosierung gemäß Fachinformation für die Dulaglutid-Monotherapie vorgibt. Folglich lassen sich aus dieser Studie keine aussagekräftigen Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der (antidiabetischen) Monotherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ableiten, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Die Studie REWIND ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens einer Dulaglutid-Monotherapie nicht geeignet.

Patientengruppe b)

In Patientengruppe b) sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 umfasst, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Es wurde die Studie AWARD-6 für einen Vergleich von Dulaglutid gegenüber Liraglutid, jeweils in Kombination mit Metformin vorgelegt. Für die erneute Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung für eine Teilpopulation der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung der Studie AWARD 6 heran.

Studie AWARD-6

Die Studie AWARD-6 ist eine zweiarmige, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie mit einer Behandlungsdauer von 26 Wochen. Es wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer angepassten Ernährung und Bewegung und einer Vorbehandlung mit Metformin der Blutzucker unzureichend kontrolliert war. Gemäß Einschlusskriterien musste der HbA1c-Wert zwischen $\geq 7,0\%$ und $\leq 10,0\%$ liegen.

Die Studie AWARD-6 untersucht den Vergleich von Dulaglutid mit Liraglutid. In der Studie wurden insgesamt 599 Patienten im Verhältnis 1:1 den Behandlungen mit Dulaglutid oder Liraglutid, jeweils in Kombination mit Metformin, randomisiert zugeteilt.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c-Werts zum Ausgangswert nach 26 Wochen Behandlung. Weitere Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen.

Vor dem Hintergrund, dass der G-BA in dieser Patientengruppe Liraglutid als zweckmäßige Vergleichstherapie nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁹ bestimmt hat, bildet der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation an Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung gemäß den Einschlusskriterien der Studie REWIND (s.o.). Die vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellte Teilpopulation der Studie AWARD-6 wird als hinreichende Annäherung an die Vorgabe vom G-BA bezüglich der Festlegung von Liraglutid als zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung erachtet. Zudem lassen die Angaben zur Begleitmedikation der Patienten in der Studie darauf schließen, dass ein umfassender medikamentöser Einsatz unter Verwendung von Antihypertensiva, Lipidsenkern oder Antikoagulanzen zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren gewährleistet war.

Für die Teilpopulation werden die Daten von insgesamt 44 Patienten bewertet, davon 20 im Interventionsarm und 24 im Vergleichsarm.

⁹ zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

Zu den Ergebnissen der Studie AWARD-6:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Für Endpunkte der Kategorie Morbidität liegen für die Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor.

Lebensqualität

In der Studie AWARD-6 wurden keine Endpunkte der Kategorie Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten der UE können keine Aussagen zur statistischen Signifikanz gemacht werden.

Bei der Gesamtrate der SUE sowie für den Abbruch wegen UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die weiteren Endpunkte nicht schwere, symptomatische, bestätigte Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien liegen für die Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor.

Gesamtbewertung

Patientengruppe b)

In Patientengruppe b) sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 umfasst, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber Liraglutid, jeweils in Kombination mit Metformin legt der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie AWARD-6 bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vor.

Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung sind nur eine Teilgruppe der Patientengruppe b). Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung liegen keine Studien vor, so dass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung gemacht werden können.

Auf Basis der Studie AWARD-6 bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung lassen sich entweder keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ableiten, oder es liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor. Daher können auf dieser Basis keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid in dieser Patientengruppe gemacht werden.

Für die Bewertung der Studie REWIND wird auf die o.g. Ausführungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten verwiesen.

Patientengruppe c)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Es wurde die Studie REWIND eingereicht, in der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem hohen kardiovaskulären Risiko untersucht werden.

Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit einem hohen kardiovaskulären Risiko sind nur eine Teilgruppe der Patientengruppe c). Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne hohes kardiovaskuläres Risiko liegen keine Studien vor, so dass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid für Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko in der Patientengruppe c) gemacht werden können.

Für die Bewertung der Studie REWIND wird auf die o.g. Ausführungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten verwiesen.

Patientengruppe d)

In Patientengruppe d) sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 umfasst, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Für die Bewertung der Studie REWIND bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko wird auf die o.g. Ausführungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten verwiesen.

d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Für die vorliegende erneute Nutzenbewertung von Dulaglutid wären nach dem allgemein anerkannten Vorgehen in der evidenzbasierten Medizin alle Studien im zugelassenen Anwendungsgebiet von Dulaglutid einzubeziehen, einschließlich der relevanten Studie AWARD-4 in der Patientenpopulation d1). Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Studie AWARD-4 nicht eingereicht. Mit den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Module 1 und 4 aus dem ersten Dossier von Dulaglutid vom 2. Februar 2015 sowie die neuen Analysen zu den kardiovaskulären Endpunkten, kommt der pharmazeutische Unternehmer zumindest formal der Verpflichtung zur Vorlage der gesamten Evidenz nach. Da der pharmazeutische Unternehmer insgesamt nicht auf alle dargestellten Kritikpunkte in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 16. Juli 2015 sowie im IQWiG-Bericht zur Nutzenbewertung A15-07 vom 29. April 2015 eingegangen ist, werden die zusätzlichen Auswertungen nicht berücksichtigt.

Da zum einen keine metaanalytischen Auswertungen der Studien AWARD-4 und AWARD-7 (s.u.) durchgeführt werden können, und nicht davon ausgegangen wird, dass weitere Datenschnitte zur Studie AWARD-4 vorliegen, werden ausnahmsweise für die vorliegende Bewertung die Ergebnisse aus dem Beschluss vom 16. Juli 2015 berücksichtigt.

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro wird die direkt vergleichende Studie AWARD-4 herangezogen.

Studie AWARD-4

Bei der Studie AWARD-4 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie (Phase III) mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen. Die Studie war doppelblind für die unterschiedlichen Dosierungen der Prüfintervention und offen für die Vergleichsintervention. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer optimierten und stabilen Insulindosierung bei einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit einer oralen antidiabetischen Therapie

zusammen mit Diät und Bewegung eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen. Gemäß den Einschlusskriterien wurden in die Studie AWARD-4 Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,0$ % und $\leq 11,0$ % eingeschlossen. Der mittlere HbA1c-Ausgangswert lag zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen bei 8,5 % und bei etwa 55 % der Patienten unter 8,5 %.

Es wurden 884 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert drei 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 Dulaglutid-Arms 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 drei 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 drei 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.

Zu den Ergebnissen der Studie AWARD-4:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Gesamtmortalität

In der Studie AWARD-4 wurden Todesfälle nur als Sicherheitsendpunkte erfasst. Es traten in den Behandlungsarmen insgesamt wenige Todesfälle auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen.

Kardiovaskuläre Morbidität

Der Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als Anzahl der Patienten mit mindestens einem adjudizierten kardiovaskulären Ereignis operationalisiert, zusammengesetzt aus tödlichen kardiovaskulären und nicht-tödlichen¹⁰ kardiovaskulären Ereignissen (SOC für kardiale Ereignisse). Der pharmazeutische

¹⁰ Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris, Koronarintervention (koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarintervention).

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.

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.

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

Gesamtraten

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. 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.

Abbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (UE)

Die Behandlung mit Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin, führt zu einem statistisch signifikanten größeren Anteil von Patienten mit Abbruch wegen UE für den Zeitraum bis Woche 52. 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 Dulaglutid-Arm. Im Kontroll-Arm waren weder Übelkeit noch Dyspepsie ursächlich für einen Therapieabbruch.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Symptomatische Hypoglykämien

Es wurden die Ergebnisse zu den Endpunkten zu Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik als auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (< 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Für die Endpunkte zu symptomatischen Hypoglykämien mit den Blutzuckergrenzwerten von < 54 mg/dl sowie ≤ 70 mg/dl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Zeitraum bis Woche 52.

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), 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 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in der Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin.

Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Appetitlosigkeit und Erbrechen

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms (PT)* *Übelkeit, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Dyspepsie sowie Erbrechen* berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie sowie Appetitlosigkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-4 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt¹¹.

Pankreatitis

Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdomineller Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee beurteilt und adjudiziert. In keinen der beiden relevanten Behandlungsarmen traten Pankreatitiden auf.

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.

Ergänzende Endpunkte

HbA1c Änderung

Bei der Änderung im HbA1c-Wert von Studienbeginn an bis zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid. Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

Körpergewicht

Bei der Änderung des Körpergewichts zeigt sich statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid. Der Endpunkt „Körpergewicht“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

Gesamtbewertung

Patientengruppe d1)

In Patientengruppe d1) sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne Niereninsuffizienz umfasst, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem

¹¹ Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBDD_Studienbericht, Zeitpunkt 52 Wochen.

anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro (mit oder ohne Metformin) wird die Studie AWARD-4 herangezogen.

Die Studie AWARD-4 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, in die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen wurden, die unter einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika unzureichend kontrolliert waren. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber einer offenen Therapie mit Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro. Die Ergebnisse zu den Endpunkten wurden überwiegend zum Zeitpunkt einer 52-wöchigen Behandlung bewertet.

In der Kategorie Mortalität beim Endpunkt Gesamtmortalität, und in der Kategorie Morbidität beim Endpunkt Gesundheitszustand, ermittelt anhand des EQ-5D VAS, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Beim kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität können aufgrund der fehlenden Darstellung der Einzelkomponenten keine Aussagen zur statistischen Signifikanz gemacht werden.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich einerseits ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen zugunsten von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber dem Vergleichsarm. Andererseits ergeben sich statistisch signifikante Nachteile für Dulaglutid gegenüber der Kontrolle beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), insbesondere bei Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Appetitlosigkeit und Erbrechen (PT).

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 in Kombination mit Insulin lispro (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zu Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro ergibt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Aussagesicherheit wird in die Kategorie Anhaltspunkt eingeordnet. Da zur Herleitung eines Zusatznutzens von Dulaglutid in der Kombination mit Insulin lispro (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zu Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro die Ergebnisse einer einzelnen randomisierten kontrollierten Studie (AWARD-4) vorliegen, 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 versus der aktiven Vergleichssubstanz bei subjektiv berichteten Endpunkten zu einem als hoch eingestuften 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 ≤ 70 mg/dl), Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Pankreatitis, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Dyspepsie und Reaktionen an der Injektionsstelle.

Bei dem Endpunkt SUE handelt es sich demgegenüber um einen Endpunkt mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial. Für die Aussagesicherheit für die Ergebnisse zu diesem 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 zu Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro ausgegangen werden.

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 versus der aktiven Vergleichssubstanz auf. In der Gesamtaussage zum Zusatznutzen wird maximal von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen.

- d2) bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m²

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz, die mit einer Vorbehandlung mit Insulin mit oder ohne einem oralen Antidiabetikum nicht ausreichend kontrolliert werden, wurde die Studie AWARD-7 für einen Vergleich von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro, vorgelegt.

Studie AWARD-7

Die Studie AWARD-7 ist eine dreiarmlige, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase-III-Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. In die Studie wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 und moderater bis schwerer chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4) gemäß Leitlinie der National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK KDOQI) eingeschlossen. Die Stadien waren dabei definiert als eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m². Untersucht wurde der Vergleich einer Kombinationstherapie von Dulaglutid und Insulin lispro, jeweils in zwei verschiedenen Dulaglutid-Dosierungen, mit einer Kombinationstherapie von Insulin glargin und Insulin lispro bei Patienten, die zu Studienbeginn einen HbA1c-Wert zwischen $\geq 7,5$ % und $\leq 10,5$ % aufwiesen.

Insgesamt wurden 577 Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die Behandlungsarme Dulaglutid 0,75 mg pro Woche, Dulaglutid 1,5 mg pro Woche und Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro randomisiert zugeteilt. Für die vorliegende Bewertung wird nur der zulassungsrelevante Behandlungsarm mit Dulaglutid 1,5 mg pro Woche herangezogen. Eine Stratifizierung erfolgte u.a. nach dem Schweregrad der chronischen Nierenerkrankung (Stadium 3a, 3b oder 4).

Während der Studie wurde sowohl die Dosis von Insulin glargin im Kontrollarm, als auch die Dosis des dreimal täglich prandial verabreichten Insulin lispro in beiden Studienarmen anhand des Mittelwerts der Nüchternplasmaglukosewerte (NPG) von drei Tagen titriert. Die Therapieziele wurden dabei nicht patientenindividuell festgelegt, sondern es sollte ein durchschnittlicher Glukosewert von < 154 mg/dl erreicht werden. Hierzu wurde Insulin glargin auf einen einheitlichen NPG-Wert von 100 bis 150 mg/dl und Insulin lispro auf einen einheitlichen Plasmaglukosewert von 120 bis 180 mg/dl titriert. Der in der Studie angestrebte Zielwert von < 154 mg/dl (8,6 mmol/l) bzw. HbA1c < 7 % entspricht dem von der NFK KDOQI-Leitlinie Diabetes und chronische Nierenerkrankung als Orientierungshilfe empfohlenen Zielwert. Das in der Studie verabreichte Therapieregime im Kontrollarm entsprach einer intensivierten konventionellen Therapie (ICT).

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Patienten wiesen zu Studienbeginn einen mittleren HbA1c-Wert von 8,6 % auf.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c-Werts zum Ausgangswert nach 26 Behandlungswochen. Weitere Endpunkte waren Endpunkte zur Kategorie Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen bis zur 52. Behandlungswoche.

Zu den Ergebnissen der Studie AWARD-7

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität und Morbidität

Gesamtmortalität

In der Studie traten nur wenige Todesfälle auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Progression einer Nierenerkrankung im Endstadium

Der Endpunkt Progression einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD, *end-stage renal disease*) wurde anhand folgender Ereignisse operationalisiert:

- Chronische Nierenerkrankung Stadium V
- Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie *oder*
- eGFR < 15 ml/min/1,73 m².

Bei diesem Endpunkt zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

In der Studie AWARD-7 wurden keine Endpunkte der Kategorie Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Gesamtraten

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Zur Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) können keine Aussagen zur statistischen Signifikanz gemacht werden. Bei der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Beim Endpunkt „Abbruch wegen UE“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Dulaglutid im Vergleich zur Kontrolle.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Nicht schwere, symptomatische Hypoglykämien

Für diesen Endpunkt wurden nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien mit einem Plasmaglukoseschwellenwert (PG) < 54 mg/dl, und ergänzend ≤ 70 mg/dl berücksichtigt. Sowohl für PG < 54 mg/dl, als auch PG ≤ 70 mg/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro. Dabei war die Blutzuckersenkung im Interventionsarm im Studienverlauf vergleichbar zu der im Vergleichsarm.

Schwere Hypoglykämien

Beim Endpunkt schwere Hypoglykämien ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid und Insulin lispro gegenüber dem Vergleichsarm.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Im Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), hierbei bei den PT „Übelkeit“, „Erbrechen“ und „Diarrhö“, zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Dulaglutid.

Akute Pankreatitis

Im Endpunkt „akute Pankreatitis“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Ergänzende Endpunkte

HbA1c Änderung

Bei der Änderung im HbA1c-Wert lassen sich keine Aussagen zur statistischen Signifikanz zwischen den Behandlungsarmen machen. Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

Körpergewicht und Body Mass Index (BMI)

Bei der Änderung beim Körpergewichts und BMI zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid. Der Endpunkt „Körpergewicht“, und BMI sind Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

Gesamtbewertung

Patientengruppe d2)

In Patientengruppe d2) sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4 – definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m² umfasst, bei denen die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel), zusätzlich zu Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro (mit oder ohne Metformin) wurde die Studie AWARD-7 vorgelegt.

Die Studie AWARD-7 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte offene Studie, in die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und moderater bis schwerer chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4) gemäß Leitlinie der National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK KDOQI) eingeschlossen wurden, die unter einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika einen HbA1c-Wert zwischen $\geq 7,5$ % und $\leq 10,5$ % aufwiesen. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber einer offenen Therapie mit Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro. Für die Nutzenbewertung liegen Daten mit einer 52-wöchigen Behandlungsdauer vor.

In der Kategorie Mortalität beim Endpunkt Gesamtmortalität, und in der Kategorie Morbidität beim Endpunkt Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro, bei der Vermeidung von nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien ($PG \leq 54$ mg/dl, sowie ergänzend < 70 mg/dl) und schweren Hypoglykämien. Demgegenüber ergeben sich statistisch signifikante Nachteile von Dulaglutid beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), hierbei insbesondere bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen (PT). Bei den weiteren Endpunkten zu SUE und im Endpunkt akute Pankreatitis zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens unter Abwägung der positiven und negativen Effekte von Dulaglutid als gering eingestuft.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4 – definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m², bei denen die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel), zusätzlich zu Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert., wurde die Studie AWARD-7 vorgelegt.

Bei der Studie AWARD-7 handelt es sich um eine offene Studie, in der Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro verglichen wurde. Aufgrund des offenen Designs wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse aller eingeschlossenen Endpunkte als hoch eingestuft.

Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um eine erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse des Arzneimittels Trulicity® mit dem Wirkstoff Dulaglutid, der als Monotherapie oder zusätzlich zu anderen Antidiabetika zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei erwachsenen Patienten, unterstützend zu Diät und Bewegung, angezeigt ist.

Vorliegend wird das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet betrachtet. Hierbei wurden vier Patientengruppen unterschieden, wobei in der letzten Patientengruppe zwei Subpopulationen umfasst sind.

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist
- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
- d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
 - d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz
 - d2) bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m²

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bestimmt.

Es wurde die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie REWIND vorgelegt, in der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit einem HbA1c-Wert $\leq 9,5\%$, und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurden. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß nationalem Standard.

In der Studie wurden lediglich 5,4 % der Patienten mit Dulaglutid ohne weitere antidiabetische Medikation behandelt. Zudem ist unklar, inwieweit für diese Patienten, bzw. wie groß der Anteil der Patienten ist, bei denen das Zulassungskriterium „Metformin-Unverträglichkeit bzw. -Kontraindikation, unterstützend zu Diät und Bewegung“, berücksichtigt wurde. Zudem erfolgte die Behandlung mit Dulaglutid mit der zweifachen Dosis als die empfohlene Dosierung gemäß Fachinformation für die Dulaglutid-Monotherapie vorgibt. In der Gesamtschau lassen sich keine aussagekräftigen Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der (antidiabetischen) Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Der Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

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

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

Es wurde die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie REWIND vorgelegt, in der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit einem HbA1c-Wert $\leq 9,5\%$, und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurden. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß nationalem Standard. Die mediane Beobachtungszeit lag bei 5 Jahren.

In der Studie REWIND wurden die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffe Liraglutid bzw. Empagliflozin nur in sehr geringem Maße eingesetzt, obwohl beide Wirkstoffe gemäß Leitlinien aufgrund des nachgewiesenen Vorteils bei der Vermeidung von Todesfällen ausdrücklich bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko empfohlen werden. Vor diesem Hintergrund kann nicht mit hinreichender Sicherheit von einer angemessenen antidiabetischen Behandlung der Patienten im Vergleichsarm ausgegangen werden. Damit ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht mit ausreichender Sicherheit möglich. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen Teil der Patienten möglicherweise kein Eskalationsbedarf zu Studienbeginn bestand. Nichtsdestotrotz wird die Studie aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Patienten, der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte und der medianen Beobachtungsdauer von ca. 5 Jahren insgesamt für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet.

In der Kategorie Morbidität im kombinierten Endpunkt „MACE“ (bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall), in der Einzelkomponente „nicht tödlicher Schlaganfall“ sowie im Endpunkt „andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“ zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid gegenüber der Kontrolle. Im Gegensatz dazu zeigt sich in der Kategorie Nebenwirkungen ein statistisch signifikanter Nachteil von Dulaglutid in den Endpunkten „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ und „gastrointestinale Erkrankungen“, jeweils bei den PT „Übelkeit“ und „Diarrhö“. Bei den übrigen Endpunkten,

einschließlich Endpunkte der Kategorie Mortalität (Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher Schlaganfall) lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte der Kategorie Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Unter Berücksichtigung der nicht mehr als geringfügigen positiven Effekte in den Kategorien Morbidität, sowie der negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und in Anbetracht der oben genannten methodischen Limitationen der Studie REWIND wird insgesamt kein Zusatznutzen abgeleitet.

Zudem wurde die randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie AWARD-6 vorgelegt. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid gegenüber Liraglutid, jeweils in Kombination mit Metformin, bei Patienten, deren Blutzucker unter einer Metformin-Vortherapie nicht ausreichend kontrolliert war. Für die vorliegende Bewertung wurde eine Teilpopulation an Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung der AWARD-6-Studie vorgelegt. Auf Basis der Studie AWARD-6 können keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid in dieser Patientengruppe abgeleitet werden, da keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorliegen.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

Patientengruppe c)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin oder
- Humaninsulin + Liraglutid
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

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

Es wurde die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie REWIND vorgelegt, in der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit einem HbA1c-Wert $\leq 9,5$ %, und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurden. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß nationalem Standard. Die mediane Beobachtungszeit lag bei 5 Jahren.

In der Studie REWIND wurden die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffe Liraglutid bzw. Empagliflozin nur in sehr geringem Maße eingesetzt, obwohl beide Wirkstoffe gemäß Leitlinien aufgrund des nachgewiesenen Vorteils bei der Vermeidung von Todesfällen ausdrücklich bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko empfohlen werden. Vor diesem Hintergrund kann nicht mit hinreichender Sicherheit von einer angemessenen antidiabetischen Behandlung der Patienten im Vergleichsarm ausgegangen werden. Damit ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht mit ausreichender Sicherheit möglich. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen Teil der Patienten möglicherweise kein Eskalationsbedarf zu Studienbeginn bestand. Nichtsdestotrotz wird die Studie aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Patienten, der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte und der medianen Beobachtungsdauer von ca. 5 Jahren insgesamt für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet.

In der Kategorie Morbidität im kombinierten Endpunkt „MACE“ (bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall), in der Einzelkomponente „nicht tödlicher Schlaganfall“ sowie im Endpunkt „andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“ zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid gegenüber der Kontrolle. Im Gegensatz dazu zeigt sich in der Kategorie Nebenwirkungen ein statistisch signifikanter Nachteil von Dulaglutid in den Endpunkten „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ und „gastrointestinale Erkrankungen“, jeweils bei den PT „Übelkeit“ und „Diarrhö“. Bei den übrigen Endpunkten, einschließlich Endpunkte der Kategorie Mortalität (Gesamt mortalität, kardiovaskulärer Tod, tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher Schlaganfall) lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte der Kategorie Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Unter Berücksichtigung der nicht mehr als geringfügigen positiven Effekte in den Kategorien Morbidität, sowie der negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und in Anbetracht der oben genannten methodischen Limitationen der Studie REWIND wird insgesamt kein Zusatznutzen abgeleitet.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

Patientengruppe d)

Patientengruppe d1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

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

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

Für die Bewertung von Dulaglutid in der Kombinationstherapie mit Insulin in dieser Patientengruppe bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 ohne Niereninsuffizienz werden die Ergebnisse der Studie AWARD-4 aus dem Beschluss vom 16. Juli 2015 berücksichtigt. Die Studie AWARD-4 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte offene Studie, in die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen wurden, die vor Aufnahme in die Studie unter einer optimierten und stabilen Insulindosierung im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie einen HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$ und $\leq 11,0\%$ aufwiesen. Verglichen wurden die Kombinationstherapien aus Dulaglutid mit Insulin lispro gegenüber Insulin glargin mit Insulin lispro für eine Dauer von 52 Wochen.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich für Kombination aus Dulaglutid mit Insulin lispro ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen gegenüber dem Vergleichsarm. Im Gegensatz dazu ergeben sich statistisch signifikante Nachteile für Dulaglutid im Kombination mit Insulin lispro gegenüber der Kontrolle beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, insbesondere bei den PT Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Appetitlosigkeit und Erbrechen. Bei den übrigen Endpunkten lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird von einem hohen Verzerrungspotential bei den Ergebnissen aller eingeschlossenen Endpunkte der Studie AWARD-4 ausgegangen.

Darüber hinaus wurde die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie REWIND vorgelegt, in der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit einem HbA1c-Wert $\leq 9,5\%$, und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurden. Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit einem hohen kardiovaskulären Risiko sind nur eine Teilgruppe der Patientengruppe d1). Vor dem Hintergrund methodischer Limitationen der Studie REWIND, die es nicht erlauben, die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext mit ausreichender Sicherheit zu übertragen, und angesichts dessen, dass es sich hierbei nur um eine Teilpopulation der Patientengruppe d1) handelt, wird für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der vorliegenden Patientengruppe die Studie AWARD-4 herangezogen. (Für die Bewertung der Studie REWIND wird auf die Patientengruppen b) und c) verwiesen).

In der Gesamtschau wird auf Basis der Studie AWARD-4 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro in dieser Patientengruppe abgeleitet.

Patientengruppe d2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

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

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro in dieser Patientengruppe bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz wurde die Studie AWARD-7 vorgelegt.

Die Studie AWARD-7 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte offene Studie, in die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und moderater bis schwerer chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4) gemäß Leitlinie der National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK KDOQI) eingeschlossen wurden, die unter einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika einen HbA1c-Wert zwischen $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,5\%$ aufwiesen. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber einer offenen Therapie mit Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro. Für die Nutzenbewertung liegen Daten mit einer 52-wöchigen Behandlungsdauer vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro, bei der Vermeidung von nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien (Plasmaglukoseschwellenwert ≤ 54 mg/dl, sowie ergänzend < 70 mg/dl) und schweren Hypoglykämien. Demgegenüber ergeben sich statistisch signifikante Nachteile von Dulaglutid beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, hierbei insbesondere bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Bei den übrigen Endpunkten, einschließlich einer „Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium“ lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte der Kategorie Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird von einem hohen Verzerrungspotential bei den Ergebnissen aller eingeschlossenen Endpunkte ausgegangen.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro in dieser Patientengruppe abgeleitet.

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.

Der G-BA berücksichtigt die Daten des Arbeitspapiers des IQWiG zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 in den entsprechenden Therapie-situationen gemäß der dritten Validierungsstufe (https://www.iqwig.de/download/GA16-03_Routinedaten-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2_Arbeitspapier_V1-1.pdf [Zugriff 2019-12-12]). Die im Arbeitspapier genannten Zahlen beziehen sich auf das Datenjahr 2013. Aufgrund der zunehmenden Prävalenz in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 könnten im Jahr 2019 insgesamt mehr Patienten in die Zielpopulation entfallen.

Die berücksichtigten Patientenzahlen umfassen Patienten mit validierten (d. h. wiederholten) Verordnungen eines Wirkstoffs innerhalb des Betrachtungsjahres. Hiermit sind im 4. Quartal des Betrachtungsjahres alle neu mit Antidiabetika behandelten Patienten sowie diejenigen, die keine zweite Verordnung eines Wirkstoffs innerhalb des Betrachtungsjahres erhalten haben, nicht enthalten. Auch aus diesem Aspekt kann sich eine Unterschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergeben.

Da es an Verlaufsbeobachtungen mangelt, auf deren Basis Rückschlüsse auf die Verordnungsfolgen von Antidiabetika im Krankheitsverlauf der Patienten gezogen werden können, wird bei der Bestimmung der Patientenzahlen der Patientengruppe c) (*Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren*) ein Anteil der Patienten der nächstfolgenden Therapiestufe herangezogen. Dies entspricht den Leitlinienempfehlungen in dieser Therapiesituation, dass bei diesen Patienten ebenso eine basalunterstützte orale Therapie (BOT) indiziert sein kann. Grundsätzlich werden hierbei auch Patienten berücksichtigt, die eine Monotherapie mit Basalinsulin oder Monotherapie mit Bolusinsulin erhalten.

Insgesamt werden in der Patientengruppe c) einerseits Patienten mit einer Drei- oder Mehrfachkombination von Antidiabetika (außer Insulin) berücksichtigt, und andererseits auch diejenigen Patienten, die eine BOT, eine Monotherapie mit Basalinsulin und eine Monotherapie mit Bolusinsulin erhalten.

Bei der Bestimmung der Patientenzahlen der Patientengruppe d) (*Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen Antidiabetikum)*) werden einerseits Zweifachkombinationen aus Insulin und einem weiteren Antidiabetikum (hier: Metformin, Sulfonylharnstoff, ein anderes Antidiabetikum) berücksichtigt. Bei diesen Zweifachkombinationen sind alle möglichen Arten der Insulintherapie (Basal-, Bolus-, CT, ICT, sonstige Insulinkombinationen) umfasst. Andererseits werden in dieser Patientengruppe auch diejenigen Patienten berücksichtigt, die eine Monotherapie mit Insulin im Rahmen einer CT, einer ICT sowie sonstige Insulinkombinationen erhalten (außer Monotherapie mit Basalinsulin, Monotherapie mit Bolusinsulin). Da Patienten, die im Rahmen einer BOT eine Zweifachkombination aus Basalinsulin und einem weiteren Antidiabetikum auch in der Patientengruppe c) umfasst sind, kann eine mögliche Überschätzung der Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Bezüglich der Anteile an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in der Patientengruppe d) liegen keine validen Angaben vor. Dies trägt zu einer weiteren Unsicherheit hinsichtlich der Patientenzahlen bei. Daher erfolgt im Beschluss eine Angabe der Patientengruppen ohne separate Darstellungen der Patientenzahlen bei den Subpopulationen.

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 Trulicity® (Wirkstoff: Dulaglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Juni 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_de.pdf

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2020).

Behandlungsdauer und Verbrauch:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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

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

Die empfohlene Dosis von Dulaglutid beträgt 0,75 mg einmal wöchentlich in der Monotherapie und 1,5 mg einmal wöchentlich in der Zusatztherapie.

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 zugrunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 – 3,5 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 Glimепirid 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, jedoch stellt sich laut Fachinformation mit Glimепirid Dosen über 4 mg pro Tag nur in Einzelfällen eine Verbesserung der Wirkung ein.

Für Empagliflozin wird eine Anfangsdosierung von 10 mg einmal täglich als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin empfohlen. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Für die Kostendarstellung werden daher beide Wirkstärken berücksichtigt.

Die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid beträgt 0,6 mg; nach einer Woche wird diese auf 1,2 mg erhöht. Laut Fachinformation können Patienten ggf. von einer weiteren Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Die entsprechende Dosis von Liraglutid wird täglich subkutan injiziert (Fertipen).

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 für Humaninsulin

(NPH-Insulin bzw. Mischinsulin) als „1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation¹² liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen¹³.

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 77,0 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a), b), c) und d)				
Dulaglutid	Kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Patientenpopulation b)				
+ Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
oder				
+ Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
oder				
+ Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation c)				
+ Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
+ Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365

¹² Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: April 2019.

¹³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 02.08.2018. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. [Zugriff: 01.11.2019]
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
oder				
+ Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation d)				
+ Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
ggf. + Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
oder				
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
+ Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
oder				
+ Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
+ Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
+ Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation c)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
+ Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
oder				
+ Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
+ Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>				
Mischinsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation d)				
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>				
Humaninsulin (Bolusinsulin) +	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>				
Mischinsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
ggf + Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
ggf + Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ggf + Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulationen a)					
Dulaglutid	0,75 mg	0,75 mg	1 x 0,75 mg	52,1	52,1 x 0,75 mg
Patientenpopulationen b), c) und d)					
Dulaglutid	1,5 mg	1,5 mg	1 x 1,5 mg	52,1	52,1 x 1,5 mg
Patientenpopulationen b), c) und d)					
+ Metformin hydrochlorid	500 mg	1000 mg	1 x 1.000 mg	365	365 x 1.000 mg
	1.000 mg	3000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
Patientenpopulationen b) und c)					
+ Glibenclamid	1,75 mg	1,75 mg	1/2 x 3,5 mg	365	182,5 x 3,5 mg
	7 mg / 3,5 mg	10, 5 mg	3 x 3,5 mg		1095 x 3,5 mg
Oder					
+ Glimepirid	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
	6 mg	6 mg	1 x 6 mg		365 x 6 mg
Patientenpopulation d)					
+Humaninsulin (NPH)	0,5	38,5	1 x 38,5 I.E.	365	14.052,5 I.E.
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.	365	28.105 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Glibenclamid	1,75 mg	1,75 mg	1/2 x 3,5 mg	365	182,5 x 3,5 mg
	7 mg/ 3,5 mg	10, 5 mg	3 x 3,5 mg		1095 x 3,5 mg
Glimepirid	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
	6 mg	6 mg	1 x 6 mg		365 x 6 mg
Patientenpopulation b)					
Metformin	500 mg	1.000 mg	1 x 1.000 mg	365	365 x 1.000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
+ Glibenclamid	1,75 mg	1,75 mg	1/2 x 3,5 mg	365	182,5 x 3,5 mg
	7 mg/ 3,5 mg	10, 5 mg	3 x 3,5 mg		1095 x 3,5 mg
oder					
+ Glimepirid	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg -
	6 mg	6 mg	1 x 6 mg		365 x 6 mg
oder					
+ Empagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
oder					
+ Liraglutid ¹⁴	1,2 mg	1,2 mg	1 x 1,2 mg	365	365 x 1,2 mg
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg
Patientenpopulation c)					
Humaninsulin (NPH)	0,5	38,5	1 x 38,5 I.E.	365	14052,5 I.E.
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.		28105 I.E.
+ Metformin	500 mg	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
oder					
+ Empagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
oder					
+ Liraglutid ¹⁴	1,2 mg	1,2 mg	1 x 1,2 mg	365	365 x 1,2 mg
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg
oder					
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>					

¹⁴ Jeder Fertigpen enthält gemäß Fachinformation 18 mg Liraglutid in 3 ml Lösung, entsprechend 10 – 15 Einzeldosen. Es sind Packungen mit 2, 5 und 10 Fertigpens erhältlich.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Mischinsulin	0,5 - 1 I.E. pro kg/KG	38,5 - 77 I.E.	1 x 38,5 I.E. - 1 x 77 I.E.	365	14.052,5 I.E. - 28.105 I.E.
Patientenpopulation d)					
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u> ¹⁵					
Humaninsulin (NPH-Insulin) +	0,2 - 0,6 I.E. pro kg/KG	15,4 - 46,2 I.E.	1 x 15,4 - 1 x 46,2 I.E.	365	5.621 I.E. - 16.863 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 - 0,6 I.E. pro kg/KG	15,4 - 46,2 I.E.	1 x 15,4 - 1 x 46,2 I.E.	365	5.621 I.E. - 16.863 I.E.
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>					
Mischinsulin	0,5 - 1 I.E. pro kg/KG	38,5 - 77 I.E.	1 x 38,5 I.E. - 1 x 77 I.E.	365	14.052,5 I.E. - 28.105 I.E.
ggf. + Metformin	500 mg	1.000 mg	1 x 1.000 mg	365	365 x 1.000 mg
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
ggf. + Empagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
ggf. + Liraglutid ¹⁴	1,2 mg	1,2 mg	1 x 1,2 mg	365	365 x 1,2 mg
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

¹⁵ 40 – 60 % des Insulin-Tagesbedarfs werden in der Regel über Basalinsulin gedeckt; durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1,0 I.E./kg Körpergewicht/Tag; Bezug: 77 kg Körpergewicht („Mikrozensus 2017“); zusätzlich wird schnell wirkendes Insulin (Bolusinsulin) zu den Hauptmalzeiten gegeben.

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid und Glimepirid, Humaninsulin und Mischinsulin 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.

Im Fall einer konventionellen Insulintherapie wurden die Kosten für Mischinsulin (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dulaglutid 0,75 mg	12 ILO	304,46 €	1,77 €	16,25 €	286,44 €
Dulaglutid 1,5 mg	12 ILO	304,46 €	1,77 €	16,25 €	286,44 €
ggf. + Metformin ¹⁶ 1.000 mg	180 FTA	18,84 €	1,77 €	0,62 €	16,45 €
ggf. + Glibenclamid ¹⁶ 3,5 mg	180 TAB	14,99 €	1,77 €	0,31 €	12,91 €
ggf. + Glimepirid 1 mg ¹⁶	180 TAB	16,93 €	1,77 €	0,47 €	14,69 €
ggf. + Glimepirid 6 mg ¹⁶	180 TAB	82,59 €	1,77 €	5,66 €	75,16 €
ggf. + Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁶	3000 I.E.	89,70 €	1,77 €	6,22 €	81,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Empagliflozin 10 mg	100 FTA	192,40 €	1,77 €	10,04 €	180,59 €
Empagliflozin 25 mg	100 FTA	192,40 €	1,77 €	10,04 €	180,59 €
Glibenclamid ¹⁶ 3,5 mg	180 TAB	14,99 €	1,77 €	0,31 €	12,91 €
Glimepirid 1 mg ¹⁶	180 TAB	16,93 €	1,77 €	0,47 €	14,69 €
Glimepirid 6 mg ¹⁶	180 TAB	82,59 €	1,77 €	5,66 €	75,16 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) ¹⁶	3000 I.E.	89,70 €	1,77 €	6,22 €	81,71 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁶	3000 I.E.	89,70 €	1,77 €	6,22 €	81,71 €

¹⁶ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Metformin ¹⁶ 1.000 mg	180 FTA	18,84 €	1,77 €	0,62 €	16,45 €
Mischinsulin ¹¹	3000 I.E.	89,70 €	1,77 €	6,22 €	81,71 €
Liraglutid 18 mg	100 – 150 ED	570,70 €	1,77 €	30,99 €	537,94 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen; FTA = Filmtabletten, I.E. = Internationale Einheiten; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden 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 Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung ¹⁷	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne oralem Antidiabetikum))				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzuckerteststreifen	15,95 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Lanzetten	4,10 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Einmalnadeln	16,90 €	1 – 2 x täglich	365 – 730
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

¹⁷ Anzahl Blutzuckerteststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. Juni 2020.

Humaninsulin (NPH-Insulin) sowie Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzucker- teststreifen	15,95 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Lanzetten	4,10 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Einmal- nadeln	16,90 €	1 – 2 x täglich	365 – 730
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzucker- teststreifen	15,95 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Lanzetten	4,10 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Einmal- nadeln	16,90 €	4 – 5 x täglich	1.460 – 1.825
Liraglutid	Einmal- nadeln	16,90 €	1 x täglich	365

Sonstige GKV-Leistungen: keine

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 31. Januar 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dulaglutid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Januar 2020 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. April 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Mai 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Mai 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juni 2020 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Juli 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Juni 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Juni 2020 30. Juni 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juli 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juli 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken