

IQWiG-Berichte – Nr. 312

Dulaglutid
(Addendum zum Auftrag A15-07)

Addendum

Auftrag: A15-22
Version: 1.0
Stand: 25.06.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Dulaglutid
(Addendum zum Auftrag A15-07)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

09.06.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-22

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Regine Potthast
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser

Schlagwörter: Dulaglutid, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

Keywords: Dulaglutide, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildungsverzeichnis | iv |
| Abkürzungsverzeichnis..... | v |
| 1 Hintergrund..... | 1 |
| 2 Bewertung der mit der Stellungnahme eingereichten Daten..... | 2 |
| 3 Literatur | 5 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich über den Brückenkompator Sitagliptin + Metformin in der Indikation Dulaglutid + Metformin (A15-07; Fragestellung B) | 1 |
| Abbildung 2: Einschlusskriterium HbA1c-Wert in den vom pU betrachteten Studien AWARD-5, Nauck 2007 / Seck 2010 und Arechavaleta 2011 in der Indikation Dulaglutid + Metformin (A15-07; Fragestellung B)..... | 3 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| OAD | Orales Antidiabetikum |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.06.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-07 (Dulaglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) beauftragt.

In der Dossierbewertung A15-07 [1] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) für die Fragestellung B (Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem OAD) unter anderem drei adjustierte indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin vorgelegt (Abbildung 1).

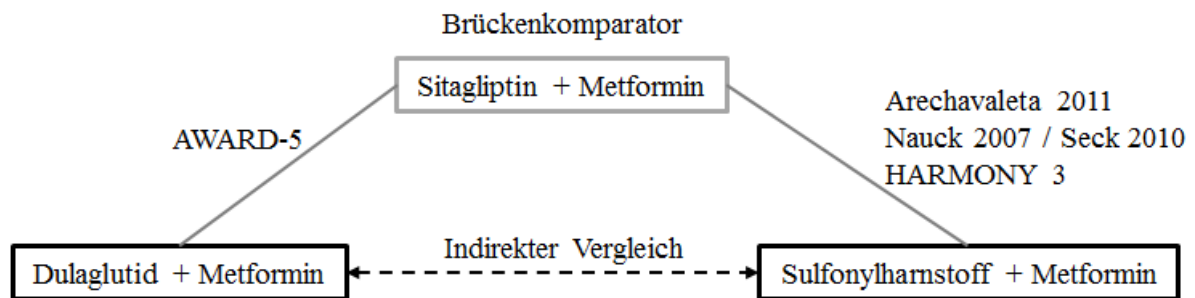


Abbildung 1: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin in der Indikation Dulaglutid + Metformin (A15-07; Fragestellung B)

Der indirekte Vergleich mit der Studie HARMONY 3 wurde für die Bewertung herangezogen. Die indirekten Vergleiche mit den Studien Arechavaleta 2011 [2] und Nauck 2007 / Seck 2010 [3,4] waren nicht für die Nutzenbewertung geeignet, unter anderem weil in den vom pU vorgelegten Analysen relevante Daten nicht berücksichtigt wurden und daher keine sachgerechte Abwägung positiver und negativer Effekte auf Basis dieser beiden indirekten Vergleiche möglich war.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid hat der pU weitere Unterlagen für den indirekten Vergleich über die Studie Nauck 2007 / Seck 2010 eingereicht [5]. Dieser indirekte Vergleich untersucht den Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin gegenüber dem in Deutschland nicht zugelassenen Sulfonylharnstoff Glipizid. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser Unterlagen beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung der mit der Stellungnahme eingereichten Daten

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid hat der pU Unterlagen für den indirekten Vergleich von Dulaglutid + Metformin (Studie AWARD-5) gegenüber Glipizid + Metformin (Studie Nauck 2007 / Seck 2010) eingereicht [5].

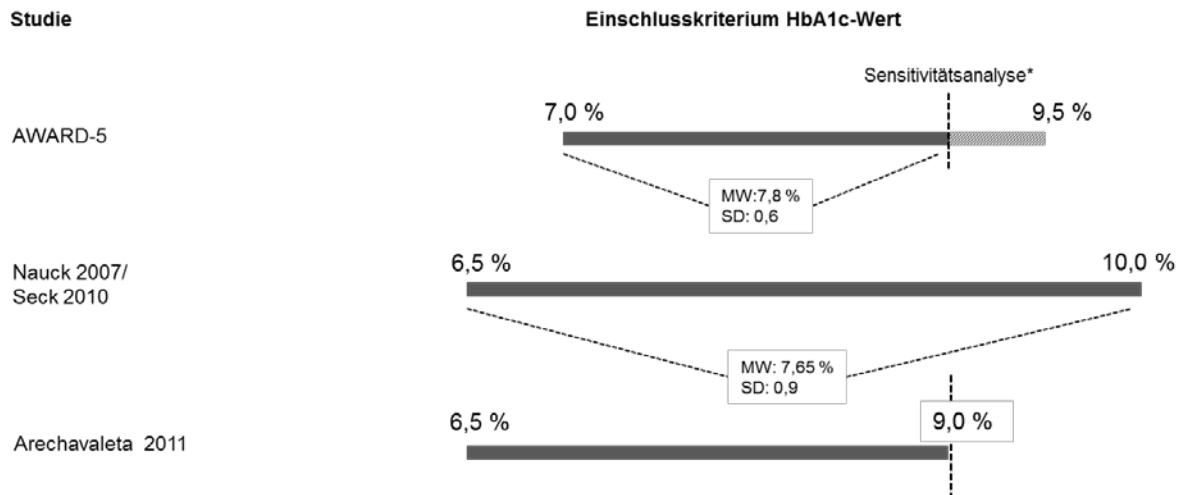
Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist für die Ableitung des Zusatznutzens von Dulaglutid nicht geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

Vergleich der Studienpopulationen der Studien AWARD-5 und Nauck 2007 / Seck 2010

Die Studie AWARD-5 schließt Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 7,0 % und 9,5 % ein, die Studie Nauck 2007 / Seck 2010 schließt hingegen Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 6,5 % und 10 % ein. Demnach werden in die Studie Nauck 2007 / Seck 2010 sowohl Patienten mit einem niedrigeren HbA1c-Ausgangswert als auch Patienten mit einem höheren HbA1c-Ausgangswert im Vergleich zur AWARD-5-Studie eingeschlossen. Die tatsächlich in der Studie vorliegenden HbA1c-Ausgangswerte der Patienten unterscheiden sich dennoch deutlich: Sie liegen im Mittel bei 8,15 % (AWARD-5) bzw. 7,65 % (Nauck 2007 / Seck 2010). Die eingeschlossenen Patientenpopulationen sind daher insgesamt nicht ausreichend ähnlich.

Sensitivitätsanalyse des pU zur Studie AWARD-5

Um die relevanten Unterschiede der HbA1c-Ausgangswerte der Patientenpopulationen zwischen den beiden Studien anzugleichen, führt der pU eine Sensitivitätsanalyse für die Studie AWARD-5 durch. Dabei gibt der pU an, dass er die Einschlusskriterien der AWARD-5-Studie an die der Studie Nauck 2007 / Seck 2010 anpasst. Dies ist jedoch falsch: Da die Einschlusskriterien der Studie AWARD-5 sowohl nach unten (7,0 %) als auch nach oben (9,5 %) enger waren als die der Studie Nauck 2007 / Seck 2010 (6,5 % bzw. 10 %), ist eine Anpassung an die Einschlusskriterien der Studie Nauck 2007 / Seck 2010 gar nicht möglich. Aus weiteren vom pU vorgelegten Unterlagen geht hingegen hervor, dass der pU die Einschlusskriterien der Studie AWARD-5 nicht an die eigentlich interessierende Studie Nauck 2007 / Seck 2010 angepasst hat, sondern an die Studie Arechavaleta 2011. Abbildung 2 illustriert das Vorgehen des pU.



* Der pU führt eine Sensitivitätsanalyse für die Studie AWARD-5 durch. Hierfür passt er die Patientenpopulation der Studie AWARD-5 hinsichtlich des Einschlusskriteriums HbA1c-Werts an die Population der Studie Arechavaleta 2011 an.
MW: mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn; SD: Standardabweichung

Abbildung 2: Einschlusskriterium HbA1c-Wert in den vom pU betrachteten Studien AWARD-5, Nauck 2007 / Seck 2010 und Arechavaleta 2011 in der Indikation Dulaglutid + Metformin (A15-07; Fragestellung B)

Aus Abbildung 2 wird deutlich, dass das Vorgehen des pU nicht zu einer Angleichung der Populationen führt, sondern im Gegenteil dazu, dass sich die Spannweite der eingeschlossenen Population noch stärker unterscheidet als dies gemessen an den eigentlichen Einschlusskriterien der beiden Studien ohnehin schon der Fall ist. Die Sensitivitätsanalyse des pU verstärkt demnach die Unähnlichkeit der Populationen. Daran ändert auch die Tatsache nichts, dass der Mittelwert des HbA1c-Ausgangswerts mit 7,8 % sich dem der Studie Nauck 2007 / Seck 2010 eher zufällig annähert, denn die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Populationen ist nicht allein am Mittelwert, sondern auch anhand der Verteilung zu beurteilen.

Ergänzend ist in diesem Zusammenhang anzumerken, dass gemäß den Angaben zur Studie Nauck 2007 / Seck 2010 sich gerade in der Patientengruppe mit einem HbA1c-Ausgangswert von über 9 % die Studienergebnisse von denen bei Patienten mit niedrigerem HbA1c-Ausgangswerten unterscheiden [3].

Zusammenfassung

Die in den Studien AWARD-5 und Nauck 2007 / Seck 2010 eingeschlossenen Populationen sind nicht ausreichend ähnlich. Gemessen an der Spannweite der eingeschlossenen Population verstärkt die vom pU zur AWARD-5-Studie vorgelegte Sensitivitätsanalyse diesen Unterschied noch. Die Sensitivitätsanalyse führt daher nicht zu einer ausreichenden Ähnlichkeit der Populationen. Der indirekte Vergleich über die Studien AWARD-5 und Nauck 2007 / Seck 2010 ist insgesamt nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem OAD abzuleiten.

Unabhängig von der Eignung dieses indirekten Vergleichs ändern die vom pU eingereichten Daten die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Fragestellung B nicht, da sich vergleichbare Ergebnisse gegenüber dem indirekten Vergleichs mit der Studie HARMONY 3 zeigen: Einem positiven Effekt hinsichtlich nicht schwerer Hypoglykämien steht ein negativer Effekt bei gastrointestinalen Nebenwirkungen gegenüber. Auch erhöhen die vom pU nachgereichten Daten die Aussagsicherheit für den Vergleich von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht, zumal sich der nachgereichte indirekte Vergleich auf den in Deutschland nicht zugelassenen Sulfonylharnstoff Glipizid bezieht.

Insgesamt ändern die vom pU eingereichten Unterlagen zur Fragestellung B die Einschätzung der Nutzenbewertung A15-07 [1] nicht: Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dulaglutid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-07 [online]. 29.04.2015 [Zugriff: 24.06.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 299). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-07_Dulaglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(2): 160-168.
3. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(2): 194-205.
4. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010; 64(5): 562-576.
5. Lilly Deutschland. Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid (Trulicity) im Anwendungsgebiet B; indirekter Vergleich: AWARD-5 versus Nauck 2007/Seck 2010 [unveröffentlicht]. 2015.