

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Dulaglutid (Trulicity®)*

Lilly Deutschland GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 31.01.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse im Anwendungsgebiet A .....	13
1.5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse im Anwendungsgebiet B .....	13
1.5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse im Anwendungsgebiet C .....	16
1.5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse im Anwendungsgebiet D .....	17
1.5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse im Anwendungsgebiet E .....	20
1.5.6 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in Anwendungsgebiet A .....	26
1.5.7 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in Anwendungsgebiet B .....	27
1.5.8 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in Anwendungsgebiet C .....	27
1.5.9 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in Anwendungsgebiet D .....	27
1.5.10 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in Anwendungsgebiet E .....	29
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	33
1.6.1 Charakterisierung der Patientengruppe im Anwendungsgebiet A .....	33
1.6.2 Charakterisierung der Patientengruppe im Anwendungsgebiet B .....	33
1.6.3 Charakterisierung der Patientengruppe im Anwendungsgebiet C .....	33
1.6.4 Charakterisierung der Patientengruppe im Anwendungsgebiet D .....	34
1.6.5 Charakterisierung der Patientengruppe im Anwendungsgebiet E .....	34
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	38
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	44

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population).....	14
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7) ..	17
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND) ....	21
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	38
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	39
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	41
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	42

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APPADL	Ability to Perform Physical Activities of Daily Living
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the Curve
AWARD	Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes
AWG	Anwendungsgebiet(e)
CVOT	Kardiovaskuläre Langzeitstudie (Cardiovascular Outcome Trial)
dL	Deziliter
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
ECVD	Established Cardio Vascular Disease
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (End Stage Renal Disease)
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)
HbA <sub>1c</sub>	Glykosyliertes Hämoglobin
IgG	Immunglobulin G
IIEF	International Index of Erectile Function
ITT	Intention to Treat
IW-ADL	Impact of Weight on Activities of Daily Living
IW-SP	Impact of Weight on Self-Perception
KI	Konfidenzintervall
LEADER	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MACE	Schweres kardiovaskuläres Ereignis (Major Adverse Cardiovascular Event)
mg	Milligramm

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
min	Minute
mITT	Modifizierte Intention to Treat
mL	Milliliter
MWD	Mittelwertdifferenz
NW	Nebenwirkung(en)
OR	Odds Ratio
PG	Plasmaglukose
PIA	Patient INSIGHTS Analytics
REWIND	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT 2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2)
SoC	Standardtherapie (Standard of Care)
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
UACR	Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio (Urine Albumin to Creatinine Ratio)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Lilly Deutschland GmbH
<b>Anschrift:</b>	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Sarah Shekarriz
<b>Position:</b>	Market Access Manager
<b>Adresse:</b>	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg
<b>Telefon:</b>	+49 6172 2732702
<b>Fax:</b>	-
<b>E-Mail:</b>	shekarriz_sarah@lilly.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Eli Lilly Nederland B.V.
<b>Anschrift:</b>	Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht <b>Niederlande</b>

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Dulaglutid
<b>Handelsname:</b>	Trulicity®
<b>ATC-Code:</b>	A10BJ05

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Dulaglutid ist ein langwirksamer Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonist. Das Molekül besteht aus zwei identischen, über Disulfidbrücken verbundenen Ketten mit je einem modifizierten GLP-1-Analogon, das an das schwere Kettenfragment (crystallisable fragment: Fc) eines modifizierten humanen Immunglobulins G (IgG)<sub>4</sub> gebunden ist. Natives GLP-1 hat durch Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) Degradation und renale Clearance eine Halbwertszeit von 1,5-2 Minuten. Dulaglutid wirkt analog dem humanen GLP-1, wird im Körper langsamer abgebaut, ist folglich länger wirksam und hat eine reduzierte immunogene Aktivität. Dulaglutid ist dadurch zur Anwendung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) geeignet, um inkretinbasiert die glukoseabhängige Insulinsekretion zu erhöhen. Durch Aktivierung des humanen GLP-1-Rezeptors wird die blutglukoseregulierende Wirkung von endogenem GLP-1 imitiert und glukoseabhängig werden Insulinsynthese und -sekretion stimuliert. Durch die Hemmung der Glukagonsekretion der pankreatischen  $\alpha$ -Zellen wird bei Patienten mit T2DM die pathologisch erhöhte glukagonstimulierte Glukoseausschüttung aus der Leber vermindert. Aufgrund des Wirkmechanismus haben GLP-1-Rezeptoragonisten kein intrinsisches Hypoglykämierisiko, verzögern wie endogenes GLP-1 die Magenentleerung und reduzieren durch ein erhöhtes Sättigungsgefühl die Nahrungsaufnahme. Die verlängerte Halbwertszeit von Dulaglutid (4,7 Tage) ermöglicht eine einmal wöchentliche, mahlzeitenunabhängige subkutane Injektion mit einem gebrauchsfertigen Einmal-Pen.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:		
<u>als Monotherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.</li> </ul> Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in der Monotherapie <sup>b</sup>	21.11.2014	A
<u>Kombinationstherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus</li> </ul>		
- Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in der Zweifachtherapie <sup>b</sup>	21.11.2014	B
- Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in der Dreifachtherapie <sup>b</sup>	21.11.2014	C
- Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in der Kombination mit Insulin <sup>b</sup>	21.11.2014	D
Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko <sup>b</sup>  Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.	-	E
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Formulierung bzw. Aufteilung der Anwendungsgebiete für die vorliegende Nutzenbewertung.		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
B	Zweifachtherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <i>oder</i></li> <li>• Metformin + Empagliflozin <i>oder</i></li> <li>• Metformin + Liraglutid<sup>b</sup> <i>oder</i></li> <li>• Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist</li> </ul>
C	Dreifachtherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Humaninsulin + Metformin <i>oder</i></li> <li>• Humaninsulin + Empagliflozin<sup>b</sup> <i>oder</i></li> <li>• Humaninsulin + Liraglutid<sup>b</sup> <i>oder</i></li> <li>• Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Typ 2 Diabetes mellitus nicht ausreichend wirksam sind</li> </ul>
D	Kombination mit Insulin	Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin <sup>b</sup> oder Liraglutid <sup>b</sup> )
E	Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko	Standard of Care (SoC) <sup>c</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (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). c: SoC, bestehend aus einer patientenindividuellen antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard. SoC: Standard of Care		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Die Wahl der zVT für die Anwendungsgebiete (AWG) A-D begründet sich in dem am 18.3.2019 stattgefundenen Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2018-B-278).

Analog zu den Nutzenbewertungen von Empagliflozin, Sitagliptin, Saxagliptin und Semaglutid sowie der Bewertung der LEADER-Studie des IQWiG zu Liraglutid und entsprechend der Spruchpraxis des G-BA bezüglich der Anerkennung der Vergleichstherapie „SoC“ bei CVOT in der Indikation T2DM wurde für das AWG E „SoC“ als zVT gewählt und die REWIND-Studie wie auch in diesen Nutzenbewertungen in der Gesamtheit dargestellt. SoC bedeutet hier eine antidiabetische und kardiovaskuläre patientenindividuelle Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um eine erneute Nutzenbewertung gemäß 5. Kapitel § 13 VerfO des G-BA, bei der Studien eingeschlossen wurden, die noch nicht im Zuge der vorangegangenen frühen Nutzenbewertung aus dem Jahr 2015 durch den G-BA bewertet worden sind.

### 1.5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse im Anwendungsgebiet A

Durch die systematische Informationsbeschaffung konnte keine relevante Studie im AWG A (Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM in der Monotherapie) identifiziert werden. Der im AWG E dargestellten REWIND-Studie (Erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko) können unter anderem für die im AWG A betrachtete Patientenpopulation relevante Ergebnisse entnommen werden (siehe Abschnitt 1.5.5), da auch Patienten mit Dulaglutid in der Monotherapie eingeschlossen wurden.

### 1.5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse im Anwendungsgebiet B

Durch die systematische Informationsbeschaffung konnte die Studie AWARD-6 als einzige relevante Studie für Patienten mit T2DM in der Zweifachtherapie identifiziert werden.

Studie AWARD-6 ist eine multizentrische, (1:1) randomisierte, offene, parallele, kontrollierte, 26-wöchige Phase-III-Studie an insgesamt 599 Patienten. Die Studie diente der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich im Vergleich zu Liraglutid 1,8 mg einmal täglich. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit T2DM, die trotz Metformintherapie ( $\geq 1.500$  mg/Tag und stabile Dosis über 3 Monate) zusammen mit Diät und körperlicher Aktivitäten eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen. Alle Patienten erhielten begleitend mind. 1.500 mg Metformin täglich.

Die im Vergleichsarm der Studie AWARD-6 eingesetzte Therapie (Liraglutid + Metformin) entspricht der durch den G-BA festgelegten zVT für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Die Studienpopulation der Studie AWARD-6 bestand aber nicht ausschließlich aus Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, sondern auch aus Patienten ohne

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eine solche Erkrankung. Dementsprechend war eine Neuauswertung der Studie AWARD-6 für die vorliegende Nutzenbewertung nötig. Bei dieser Neuauswertung wurde eine Subpopulation gebildet, die der Definition von manifester kardiovaskulärer Erkrankung entspricht (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.3.1.1.4). Die so gebildete Subpopulation wird nachfolgend als „ECVD“ („Established Cardio Vascular Disease“)-Population bezeichnet und entsprechend im vorliegenden Dokument gekennzeichnet.

In Tabelle 1-8 werden die Ergebnisse der Studie AWARD-6 (ECVD-Population) sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber Liraglutid zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDE (AWARD-6) (ECVD-Population)

Endpunkt	Dulaglutid (N=20) vs. Liraglutid (N=24) Effektmaß [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
<b>Mortalität</b>			
Gesamtmortalität	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
<b>Morbidität (Änderung nach 26 Wochen)</b>			
HbA <sub>1c</sub> -Wert	MWD: -0,06 [-0,58;0,45]; p=0,800	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS	MWD: 2,89 [-6,77;12,55]; p=0,546	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Änderung nach 26 Wochen)</b>			
APPADL / IW-ADL	MWD: 1,88 [-1,43;5,18]; p=0,256	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
IW-SP	MWD: -0,19 [-1,85;1,48]; p=0,821	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>			
Hypoglykämien			
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien <sup>c</sup>			
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien	Peto OR: 0,16 [0,00;8,19]; p=1,000 (0 vs. 1 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dulaglutid (N=20) vs. Liraglutid (N=24) Effektmaß [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte ( $\leq 70$ mg/dL) Hypoglykämien	RR: 1,20 [0,00;>100]; p=1,000 (1 vs. 1 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Schwere Hypoglykämien <sup>d</sup>	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Unerwünschte Ereignisse <sup>b</sup>	RR: 1,40 [0,86;2,29]; p=0,179 (14 vs. 12 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Peto OR: 0,15 [0,01;2,56]; p=0,493 (0 vs. 2 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Peto OR: 0,15 [0,01;1,50]; p=0,239 (0 vs. 3 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse <sup>e</sup>			
Akute Pankreatitis	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
C-Zell-Hyperplasie und C-Zell Neoplasien	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Kardiovaskuläre Ereignisse	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit	Peto OR: 9,03 [0,18;>100]; p=0,455 (1 vs. 0 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dulaglutid (N=20) vs. Liraglutid (N=24) Effektmaß [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
<p>a: Nicht zutreffend, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Liraglutid ergab.</p> <p>b: In dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ können auch nicht patientenrelevante Ereignisse (z. B. Veränderungen von Laborparametern) enthalten sein, weshalb dieser lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird (Operationalisierung UE siehe Modul 4B).</p> <p>c: Hypoglykämien, die - gemäß Angabe im entsprechenden Prüfbogen - mit Hypoglykämie-spezifischen Symptomen assoziiert waren und durch einen Plasmaglukosewert &lt;54 mg/dL bzw. ≤70 mg/dL bestätigt wurden und nach der Operationalisierung nicht als schwer einzustufen waren.</p> <p>d: Hypoglykämien, die - gemäß Angabe im entsprechenden Prüfbogen unter der Sektion „schwere Hypoglykämien“ oder im Einzelfallbericht – durch eine Injektion mit Glukagon oder intravenöse Glukose behandelt werden mussten, mit einem Todesfall, Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung, jeglicher lebensbedrohlicher Situation, kardiovaskulären Ereignis und/oder mit schweren neuroglykopenischen Symptomen (veränderter Geisteszustand, Bewusstlosigkeit, Krampf, Koma) assoziiert waren.</p> <p>e: Prädefiniert in der Studie AWARD-6.</p> <p>APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; dL: Deziliter; ECVD: Established Cardio Vascular Disease; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; IW-ADL: Impact of Weight on Activities of Daily Living; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala.</p>			

In der Gesamtsicht zeigte sich für keinen der betrachteten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Liraglutid. Ein Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber Liraglutid konnte in der ECVD-Studienpopulation der AWARD-6-Studie somit nicht nachgewiesen werden.

Der im AWG E dargestellten REWIND-Studie (Erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko) können unter anderem für die im AWG B betrachtete Patientenpopulation relevante Ergebnisse entnommen werden (siehe Abschnitt 1.5.5), da auch Patienten mit Dulaglutid in der Zweifachkombinationstherapie eingeschlossen wurden.

### 1.5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse im Anwendungsgebiet C

Durch die systematische Informationsbeschaffung konnte keine relevante Studie im AWG C (Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM in der Dreifachtherapie) identifiziert werden. Der im AWG E dargestellten REWIND-Studie (Erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko) können unter anderem für die im AWG C betrachtete Patientenpopulation relevante Ergebnisse entnommen werden (siehe Abschnitt 1.5.5), da auch Patienten mit Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie eingeschlossen wurden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse im Anwendungsgebiet D**

Durch die systematische Informationsbeschaffung konnte die Studie AWARD-7 als einzige neue relevante Studie für Patienten mit T2DM in der Kombination mit Insulin identifiziert werden<sup>1</sup>.

Bei der Studie AWARD-7 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, multinationale, offene Phase-III-Studie mit drei parallelen Behandlungsarmen (Insulin glargin, Dulaglutid 0,75 mg<sup>2</sup> und Dulaglutid 1,5 mg) mit insgesamt 577 Patienten und einer Behandlungsdauer von 26 (primäre Behandlungsphase) bzw. 52 Wochen (verlängerte Behandlungsphase), in welcher der Effekt auf die glykämische Kontrolle und Sicherheit/Verträglichkeit von Dulaglutid (1-mal wöchentlich) gegenüber Insulin glargin (1-mal täglich) jeweils in Kombination mit Insulin lispro bei Patienten mit T2DM mit moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung verglichen wird. Bei dieser Patientenpopulation ist der Einsatz von Metformin und Sulfonylharnstoffen zum Teil kontraindiziert, sodass häufig eine Therapie mit Insulin angezeigt ist, die ein hohes intrinsisches Hypoglykämierisiko birgt. Entsprechend wird bei Diabetespatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion von einem erhöhten Hypoglykämierisiko ausgegangen.

In Tabelle 1-9 werden die Ergebnisse der Studie AWARD-7 sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDX (AWARD-7)

<b>Endpunkt</b>	<b>Dulaglutid (N=192) vs. Insulin glargin (N=194), jeweils in Kombination mit Insulin lispro (Safety Population<sup>b</sup>)</b> <b>Effektmaß [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Wahrscheinlichkeit</b>
<b>Mortalität</b>			
Gesamtmortalität	RR: 0,50 [0,12;2,04]; p=0,324 (3 vs. 6 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>

<sup>1</sup> Es wurden ausschließlich Studien eingeschlossen, die nicht bereits im Zuge der vorangegangenen frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid vollständig bewertet wurden und somit für die vorliegende Nutzenbewertung „neue wissenschaftliche Erkenntnisse“ darstellen.

<sup>2</sup> Gemäß Fachinformation beträgt die für das Anwendungsgebiet relevante Dosierung 1,5 mg/Woche. Zudem stellt die Dosierung 1,5 mg/Woche auch gemäß G-BA (siehe G-BA Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid vom 16.07.2015) die relevante Dosierung für Dulaglutid in einer Kombinationstherapie dar. Daher wurde nur diese Dosierung für das vorliegende Anwendungsgebiet im Dossier betrachtet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Dulaglutid (N=192) vs. Insulin glargin (N=194), jeweils in Kombination mit Insulin lispro (Safety Population<sup>b</sup>)</b> <b>Effektmaß [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Wahrscheinlichkeit</b>
<b>Morbidität</b>			
HbA <sub>1c</sub> -Wert (Dulaglutid 1,5 mg [N=183] vs. Insulin glargin [N=186] in mITT-Population)	MWD zu Woche 26: -0,04 [-0,24;0,16]; p=0,697; MWD zu Woche 52: -0,09 [-0,32;0,15]; p=0,476	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>			
Hypoglykämien			
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien <sup>d</sup>			
<b>Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (&lt;54 mg/dL) Hypoglykämien</b>	<b>RR: 0,61 [0,45;0,82]; p&lt;0,001</b> <b>(47 vs. 79 Patienten mit Ereignissen)</b>	<b>beträchtlicher Zusatznutzen</b>	<b>Hinweis</b>
<b>Nicht-schwere symptomatische, bestätigte (≤70 mg/dL) Hypoglykämien</b>	<b>RR: 0,65 [0,53;0,79]; p&lt;0,001</b> <b>(77 vs. 122 Patienten mit Ereignissen)</b>	<b>beträchtlicher Zusatznutzen</b>	<b>Hinweis</b>
<b>Nächtliche Hypoglykämien<sup>i</sup></b>	<b>RR: 0,37 [0,22;0,60]; p&lt;0,001</b> <b>(18 vs. 50 Patienten mit Ereignissen)</b>	<b>beträchtlicher Zusatznutzen</b>	<b>Hinweis</b>
<b>Schwere Hypoglykämien<sup>e</sup></b>	<b>Peto OR: 0,13 [0,04;0,41]; p&lt;0,001</b> <b>(0 vs. 12 Patienten mit Ereignissen)</b>	<b>erheblicher Zusatznutzen</b>	<b>Hinweis</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>b</sup></b>	<b>RR: 1,09 [1,00;1,18]; p=0,042</b> <b>(172 vs. 160 Patienten mit Ereignissen)</b>	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,74 [0,52;1,06]; p=0,098 (41 vs. 56 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
<b>Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse<sup>g</sup></b>	<b>RR: 3,32 [1,45;7,62]; p=0,002</b> <b>(22 vs. 7 Patienten mit Ereignissen)</b>	<b>Geringerer Nutzen<sup>c</sup></b>	<b>Hinweis</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Dulaglutid (N=192) vs. Insulin glargin (N=194), jeweils in Kombination mit Insulin lispro (Safety Population<sup>b</sup>) Effektmaß [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Wahrscheinlichkeit</b>
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse <sup>f</sup>			
Akute Pankreatitis	Peto OR: 1,98 [0,20;19,10]; p=0,622 (2 vs. 1 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Kardiovaskuläre Ereignisse	RR: 0,78 [0,35;1,73]; p=0,536 (10 vs. 13 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit	RR: 0,46 [0,16;1,30]; p=0,131 (5 vs. 11 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse			
Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse (Nierenbezogenes Ereignis von Interesse: Anstieg des Serumkreatininspiegels $\geq 30\%$ im Vergleich zu Behandlungsbeginn)	RR: 0,88 [0,70;1,10]; p=0,254 (79 vs. 91 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Nierenbezogene unerwünschte Ereignisse (Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD): Chronische Nierenerkrankung Stadium V, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder eGFR<15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	RR: 0,75 [0,43;1,29]; p=0,293 (20 vs. 27 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Schilddrüsen-Neoplasien / Hyperplasien	0 vs. 0 Patienten mit Ereignissen	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dulaglutid (N=192) vs. Insulin glargin (N=194), jeweils in Kombination mit Insulin lispro (Safety Population <sup>b</sup> ) Effektmaß [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
<p>a: Nicht zutreffend, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Insulin glargin ergab.</p> <p>b: In dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ können auch nicht patientenrelevante Ereignisse (z. B. Veränderungen von Laborparametern) enthalten sein, weshalb dieser lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird (Operationalisierung UE siehe Modul 4D).</p> <p>c: Siehe Modul 4D, Abschnitt 4.4.2.2.3.</p> <p>d: Hypoglykämien, die - gemäß Angabe im entsprechenden Prüfbogen - mit Hypoglykämie-spezifischen Symptomen assoziiert waren und durch einen Plasmaglukosewert &lt;54 mg/dL bzw. ≤70 mg/dL bestätigt wurden und nach der Operationalisierung nicht als schwer einzustufen waren.</p> <p>e: Hypoglykämien, die - gemäß Angabe im entsprechenden Prüfbogen unter der Sektion „schwere Hypoglykämien“ oder im Einzelfallbericht – durch eine Injektion mit Glukagon oder intravenöse Glukose behandelt werden mussten, mit einem Todesfall, Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung, jeglicher lebensbedrohlicher Situation, kardiovaskulären Ereignis und/oder mit schweren neuroglykopenischen Symptomen (veränderter Geisteszustand, Bewusstlosigkeit, Krampf, Koma) assoziiert waren.</p> <p>f: Prädefiniert in der Studie AWARD-7.</p> <p>g: Die Therapieabbrüche waren hauptsächlich auf gastrointestinale Ereignisse zurückzuführen. Zu diesbezüglichen Auflistungen nach System Organ Class und Preferred Term siehe Modul 4D, Anhang 4-G.</p> <p>h: Gilt für alle Endpunkte, außer HbA<sub>1c</sub>-Wert.</p> <p>i: Jegliche Hypoglykämien (unabhängig von Schweregrad oder Symptomatik), die - gemäß Angabe im entsprechenden Prüfbogen - durch einen Plasmaglukosewert &lt;54 mg/dL bestätigt wurden und während der Nacht auftraten (Zeitraum zwischen Schlafengehen und Aufwachen).</p> <p>dL: Deziliter; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; mITT: Modifizierte Intention to Treat; mL: Milliliter; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>			

Aufgrund der in Tabelle 1-9 dargestellten Ergebnisse wird ein Zusatznutzen in diesem Anwendungsgebiet beansprucht (siehe Tabelle 1-11 bzw. Abschnitt 1.5.6).

Der im AWG E dargestellten REWIND-Studie (Erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko) können unter anderem für die im AWG D betrachtete Patientenpopulation relevante Ergebnisse entnommen werden (siehe Abschnitt 1.5.5), da auch Patienten mit Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) eingeschlossen wurden.

### 1.5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse im Anwendungsgebiet E

Durch die systematische Informationsbeschaffung konnte die REWIND-Studie als einzige Studie identifiziert werden, die den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprach.

Die REWIND-Studie (REWIND, Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes) ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblind durchgeführte, multizentrische, internationale, Phase-III-Langzeitstudie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in welcher bei erwachsenen Patienten mit T2DM geprüft wurde, ob eine

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung mit Dulaglutid 1,5 mg (1 x wöchentlich) in Kombination mit einer SoC<sup>3</sup> gegenüber einer SoC<sup>3</sup> bezüglich des Auftretens schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE-3) überlegen ist. In die REWIND-Studie wurden Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko eingeschlossen.

Die REWIND-Studie ist aufgrund ihrer Größe (9.901 randomisierte Patienten), ihrer Dauer (mediane Behandlungszeit 5,2 Jahre) - bis dato die längste und größte CVOT-Studie mit GLP-1-Rezeptoragonisten - und ihrer besonders hohen methodischen Qualität sowie der adäquaten Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten für die Nutzenbewertung von Dulaglutid als relevant anzusehen. Die Ergebnisse der REWIND-Studie sind vor dem Hintergrund der eingeschlossenen Population auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Ergebnisse der REWIND-Studie sind erstmalig unter den CVOT mit GLP-1-Rezeptoragonisten für die Behandlung des breiten Patientenkollektivs der Menschen mit T2DM von Bedeutung, können auf die Mehrheit der T2DM-Patienten übertragen werden und liefern somit wichtige Evidenz, die über die bisher verfügbaren Daten aus kardiovaskulären Endpunktstudien zu GLP-1-Rezeptoragonisten hinausgeht.

In Tabelle 1-10 werden die Ergebnisse der REWIND-Studie sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit einer SoC<sup>3</sup> gegenüber Placebo in Kombination mit einer SoC<sup>3</sup>, zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDJ (REWIND)

Endpunkt	Dulaglutid (N=4.949) vs. Placebo (N=4.952), jeweils in Kombination mit einer SoC <sup>3</sup> Effektmaß [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
<b>Mortalität</b>			
Gesamtmortalität	HR: 0,90 [0,80;1,01]; p=0,067 (536 vs. 592 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	_ <sup>a</sup>
<b>Morbidität</b>			
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität			
<b>Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)</b>	<b>HR: 0,88 [0,79;0,99]; p=0,026 (594 vs. 663 Patienten mit Ereignissen)</b>	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>	<b>Beleg</b>
Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache)	HR: 0,91 [0,78;1,06]; p=0,211 (317 vs. 346 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	_ <sup>a</sup>
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	HR: 0,96 [0,79;1,16]; p=0,652	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	_ <sup>a</sup>

<sup>3</sup> SoC, bestehend aus einer patientenindividuellen antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dulaglutid (N=4.949) vs. Placebo (N=4.952), jeweils in Kombination mit einer SoC <sup>3</sup> Effektmaß [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
(einschließlich stummer <sup>g</sup> Myokardinfarkte)	(205 vs. 212 Patienten mit Ereignissen)		
<b>Nicht-tödlicher Schlaganfall</b>	<b>HR: 0,76 [0,61;0,95]; p=0,017 (135 vs. 175 Patienten mit Ereignissen)</b>	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>	<b>Beleg</b>
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	HR: 0,96 [0,79;1,15]; p=0,625 (223 vs. 231 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
<b>Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)</b>	<b>HR: 0,76 [0,62;0,94]; p=0,010 (158 vs. 205 Patienten mit Ereignissen)</b>	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>	<b>Beleg</b>
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-4) <sup>d</sup>	HR: 0,91 [0,82;1,01]; p=0,088 (666 vs. 720 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	HR: 1,14 [0,84;1,54]; p=0,413 (88 vs. 77 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz	HR: 0,93 [0,77;1,12]; p=0,456 (213 vs. 226 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Revaskularisation (gesamt)	HR: 0,94 [0,81;1,08]; p=0,370 (365 vs. 387 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Revaskularisation der Koronararterien	HR: 0,94 [0,80;1,10]; p=0,457 (298 vs. 314 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Revaskularisation der Karotisarterien	HR: 0,61 [0,34;1,11]; p=0,104 (18 vs. 29 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Revaskularisation der peripheren Arterien	HR: 1,10 [0,79;1,55]; p=0,571 (70 vs. 63 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Mikrovaskuläre Folgekomplikationen			
<b>Kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt</b>	<b>HR: 0,86 [0,79;0,93]; p&lt;0,001 (1.099 vs. 1.241 Patienten mit Ereignissen)</b>	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>	<b>Beleg</b>
Diabetische Retinopathie	HR: 1,24 [0,92;1,68]; p=0,156 (95 vs. 76 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Diabetische Retinopathie, welche eine Lasertherapie erfordert	HR: 1,51 [0,98;2,31]; p=0,059 (53 vs. 35 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dulaglutid (N=4.949) vs. Placebo (N=4.952), jeweils in Kombination mit einer SoC <sup>3</sup> Effektmaß [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Diabetische Retinopathie, welche eine Vitrektomie erfordert	HR: 1,45 [0,72;2,94]; p=0,302 (19 vs. 13 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Diabetische Retinopathie, welche eine Anti-VEGF-Therapie erfordert	HR: 1,13 [0,75;1,69]; p=0,561 (50 vs. 44 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
<b>Nephropathie</b>	<b>HR: 0,84 [0,77;0,91]; p&lt;0,001 (1.042 vs. 1.200 Patienten mit Ereignissen)</b>	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>	<b>Beleg</b>
<b>Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR &gt;300 mg/g)</b>	<b>HR: 0,79 [0,72;0,88]; p&lt;0,001 (691 vs. 847 Patienten mit Ereignissen)</b>	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>	<b>Beleg</b>
Chronische Nierenersatztherapie	HR: 0,75 [0,39;1,44]; p=0,393 (16 vs. 21 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
≥30%-ige Abnahme der eGFR	HR: 0,89 [0,79;1,01]; p=0,072 (472 vs. 518 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
<b>Andauernde ≥40%-ige Abnahme der eGFR<sup>e</sup></b>	<b>HR: 0,72 [0,59; 0,87]; p&lt;0,001 (182 vs. 248 Patienten mit Ereignissen)</b>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
<b>Andauernde ≥50%-ige Abnahme der eGFR<sup>e</sup></b>	<b>HR: 0,61 [0,45; 0,82]; p&lt;0,001 (72 vs. 116 Patienten mit Ereignissen)</b>	- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>
<b>Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion</b>	<b>HR: 0,63 [0,41;0,97]; p=0,037 (34 vs. 53 Patienten mit Ereignissen)</b>	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>	<b>Beleg</b>
<b>Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse</b>	<b>HR: 0,63 [0,43;0,93]; p=0,021 (41 vs. 64 Patienten mit Ereignissen)</b>	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>	<b>Beleg</b>
Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache	HR: 0,96 [0,90;1,02]; p=0,183 (2.062 vs. 2.108 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub>-Wert (Monat 60)</b>	<b>MWD: -0,51 [-0,57;-0,45]; p&lt;0,001 Hedges' g: -0,40 [-0,45;-0,36]</b>	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>	<b>Beleg</b>
Frakturen	HR: 1,02 [0,86;1,21]; p=0,802 (277 vs. 269 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Cholelithiasis	HR: 1,12 [0,88;1,44]; p=0,350 (137 vs. 119 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dulaglutid (N=4.949) vs. Placebo (N=4.952), jeweils in Kombination mit einer SoC <sup>3</sup> Effektmaß [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Kognitive Funktion mittels MoCA (Total MoCA Score, Monat 60)	MWD: 0,07 [-0,10;0,23]; p=0,438	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Kognitive Funktion mittels DSST (Monat 60)	MWD: 0,42 [-0,18;1,01]; p=0,172	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Erektile Funktion mittels IIEF (Gesamtscore, Monat 60)	MWD: 0,98 [-0,25;2,21]; p=0,118	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Unerwünschte Ereignisse			
Unerwünschte Ereignisse <sup>b</sup>	RR: 1,01 [1,00;1,02]; p=0,113 (4.575 vs. 4.535 Patienten mit Ereignissen)	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,97 [0,93;1,02]; p=0,238 (1.997 vs. 2.056 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
<b>Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>	<b>RR: 1,46 [1,26;1,68]; p&lt;0,001 (434 vs. 298 Patienten mit Ereignissen)</b>	<b>Geringerer Nutzen<sup>c</sup></b>	<b>Beleg</b>
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll			
Akute Pankreatitis	Peto OR: 1,69 [0,95;3,02]; p=0,076 (29 vs. 17 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse <sup>f</sup>	RR: 1,03 [0,80;1,32]; p=0,840 (120 vs. 117 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Krebserkrankung			
Jegliche Krebserkrankung (exkl. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut)	RR: 1,04 [0,93;1,16]; p=0,530 (540 vs. 521 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Pankreaskarzinom	Peto OR: 1,45 [0,68;3,09]; p=0,334 (16 vs. 11 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Medulläres Schilddrüsenkarzinom und C-Zell Hyperplasie	Peto OR: 7,39 [0,15;372,61]; p=0,500 (1 vs. 0 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Schilddrüsenkarzinom	Peto OR: 1,57 [0,78;3,19]; p=0,207 (19 vs. 12 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Schwere Hypoglykämien	RR: 0,91 [0,63;1,29]; p=0,584 (57 vs. 63 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dulaglutid (N=4.949) vs. Placebo (N=4.952), jeweils in Kombination mit einer SoC <sup>3</sup> Effektmaß [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Schwerwiegende immunvermittelte und allergische / Überempfindlichkeits-Reaktionen	Peto OR: 0,42 [0,20;0,89]; p=0,023 (8 vs. 20 Patienten mit Ereignissen)	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Schwerwiegende leberbezogene Ereignisse	Peto OR: 0,63 [0,39;1,02]; p=0,062 (25 vs. 40 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Klinisch bedeutsame supraventrikuläre Arrhythmien und Leitungsstörungen	RR: 1,13 [0,94;1,37]; p=0,205 (217 vs. 192 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse	RR: 0,90 [0,67;1,21]; p=0,497 (84 vs. 93 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
Therapieabbruch jeglicher Ursache	RR: 0,96 [0,90;1,01]; p=0,105 (1.617 vs. 1.694 Patienten mit Ereignissen)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	- <sup>a</sup>
<p>a: Nicht zutreffend, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC3, ergab.</p> <p>b: In dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ können auch nicht patientenrelevante Ereignisse (z. B. Veränderungen von Laborparametern) enthalten sein, weshalb dieser lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird (Operationalisierung UE siehe Modul 4E).</p> <p>c: Siehe Modul 4E, Abschnitt 4.4.2.2.6</p> <p>d: Unterscheidet sich gegenüber „Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE-3)“ nur bezüglich der zusätzlichen Komponente „Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“. Die gemeinsamen Komponenten werden hier nicht erneut dargestellt.</p> <p>e: Sensitivitätsanalyse (siehe Modul 4E, Abschnitt 4.2.5.4).</p> <p>f: Ergebnisse zu gastrointestinalen Ereignissen nach System Organ Class und Preferred Term können – unabhängig vom Schweregrad – Modul 4E, Anhang 4-G entnommen werden.</p> <p>g: Ergebnis für „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt (ohne stumme Myokardinfarkte)“: HR: 0,89 [0,72;1,09]; p=0,267 (169 vs. 188 Patienten mit Ereignissen).</p> <p>DSST: Digit Symbol Substitution Test; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; g: Gramm; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; IIEF: International Index of Erectile Function; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; mg: Milligramm; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; UACR: Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio</p>			

Aufgrund der in Tabelle 1-10 dargestellten Ergebnisse wird ein Zusatznutzen in diesem Anwendungsgebiet beansprucht (siehe Tabelle 1-11 bzw. Abschnitt 1.5.10).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie	ja, basierend auf der REWIND-Studie <sup>c</sup>
B	Zweifachtherapie	ja, basierend auf der REWIND-Studie <sup>c</sup>
C	Dreifachtherapie	ja, basierend auf der REWIND-Studie <sup>c</sup>
D	Kombination mit Insulin	ja, basierend auf den Studien AWARD-7 <sup>d</sup> und REWIND <sup>e</sup>
E	Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko	ja, basierend auf der REWIND-Studie

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Angabe „ja“ oder „nein“.  
c: Für erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, siehe AWG E.  
d: Für Patienten mit moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung, siehe AWG D

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

### 1.5.6 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in Anwendungsgebiet A

Der im AWG E dargestellten REWIND-Studie (Erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko) können unter anderem für die im AWG A betrachtete Patientenpopulation relevante Ergebnisse entnommen werden (siehe Abschnitt 1.5.5), da auch Patienten mit Dulaglutid in der Monotherapie eingeschlossen wurden. Der **beträchtliche Zusatznutzen** von Dulaglutid gegenüber der zVT, der sich aus den Ergebnissen der REWIND-Studie ergibt (siehe Abschnitt 1.5.10), gilt somit auch für Patienten im AWG A mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

### 1.5.7 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in Anwendungsgebiet B

Der im AWG E dargestellten REWIND-Studie (Erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko) können unter anderem für die im AWG B betrachtete Patientenpopulation relevante Ergebnisse entnommen werden (siehe Abschnitt 1.5.5), da auch Patienten mit Dulaglutid in der Zweifachkombinationstherapie eingeschlossen wurden. Der **beträchtliche Zusatznutzen** von Dulaglutid gegenüber der zVT, der sich aus den Ergebnissen der REWIND-Studie ergibt (siehe Abschnitt 1.5.10), gilt somit auch für Patienten im AWG B mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko.

### 1.5.8 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in Anwendungsgebiet C

Der im AWG E dargestellten REWIND-Studie (Erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko) können unter anderem für die im AWG C betrachtete Patientenpopulation relevante Ergebnisse entnommen werden (siehe Abschnitt 1.5.5), da auch Patienten mit Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie eingeschlossen wurden. Der **beträchtliche Zusatznutzen** von Dulaglutid gegenüber der zVT, der sich aus den Ergebnissen der REWIND-Studie ergibt (siehe Abschnitt 1.5.10), gilt somit auch für Patienten im AWG C mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko.

### 1.5.9 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in Anwendungsgebiet D

#### 1.5.9.1 Reduktion des Risikos für nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien, nächtliche Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien

In der Studie AWARD-7 konnte eine Behandlung mit Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro für Patienten mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung, das Risiko für **nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien** (RR: 0,61 [0,45;0,82];  $p < 0,001$  mit bestätigendem Plasmaglukose (PG)-Wert  $< 54$  mg/dL bzw. RR: 0,65 [0,53;0,79];  $p < 0,001$  mit bestätigendem PG-Wert  $\leq 70$  mg/dL) und **nächtliche Hypoglykämien** (RR: 0,37 [0,22;0,60];  $p < 0,001$ ) statistisch signifikant reduzieren. Gemäß AMNutzenV stellt dies eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen (NW) dar. **Es ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro für Patienten mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung.**

Weiterhin wurde das Risiko für **schwere Hypoglykämien** unter Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro, statistisch signifikant bei Patienten mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung reduziert (Peto OR: 0,13 [0,04;0,41];  $p < 0,001$ ). Gemäß AMNutzenV stellt dies eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender NW dar. **Es ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen von**

## **Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro für Patienten mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung.**

### **1.5.9.2 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE)**

In der Studie AWARD-7 zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ ein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 3,32 [1,45;7,62]; p=0,002) zu Ungunsten von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin.

Die Therapieabbrüche sind hauptsächlich auf gastrointestinale Ereignisse zurückzuführen, die jedoch überwiegend nicht schwerwiegend waren. Die gastrointestinalen Ereignisse unter Dulaglutid sind im Allgemeinen leichten bis mäßigen Schweregrads und treten hauptsächlich während der ersten beiden Behandlungswochen auf (siehe Fachinformation (FI) von Dulaglutid).

Dem zeitlichen Verlauf dieser Therapieabbrüche kann entnommen werden, dass sich der Unterschied zwischen Dulaglutid und Insulin glargin bezüglich Therapieabbrüchen aufgrund UE innerhalb der ersten Wochen der Therapie ergab. Im weiteren Verlauf verringerte sich die Rate der Therapieabbrüche aufgrund UE unter Dulaglutid und glich sich der Rate unter Insulin glargin etwa an. Letzteres ist gerade vor dem Hintergrund der chronischen Natur des T2DM von Bedeutung.

In Anlehnung an die vorangegangene Bewertung des Sicherheits-/Verträglichkeitsprofils von Dulaglutid durch den G-BA und die umfassende, mehrjährige Erfahrung aus der regelmäßigen Anwendung stellt dieser negative Effekt (Therapieabbrüche aufgrund UE, hauptsächlich aufgrund vorübergehender gastrointestinaler Ereignisse) die Vorteile bezüglich einer bedeutsamen Vermeidung von nicht-schweren Hypoglykämien bzw. weitgehenden Vermeidung schwerer Hypoglykämien nicht infrage.

### **1.5.9.3 Fazit zum Zusatznutzen im Anwendungsgebiet D**

In der Gesamtschau aller statistisch signifikanten Unterschiede in der Studie AWARD-7 zeigten sich zum Teil erhebliche Vorteile bezüglich einer Reduktion des Risikos nicht-schwerer, symptomatischer bestätigter Hypoglykämien, nächtlicher und schwerer Hypoglykämien für Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro. Ebenso zeigte sich in der Studie AWARD-7 ein Nachteil für Dulaglutid gegenüber Insulin glargin bezüglich Therapieabbrüchen aufgrund UE. Die erheblichen (bezüglich schwerer Hypoglykämien) / beträchtlichen (bezüglich nicht-schwerer symptomatischer, bestätigter Hypoglykämien und nächtlicher Hypoglykämien) Vorteile einer Therapie von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin werden durch die Therapieabbrüche nicht infrage gestellt.

**Basierend auf den Ergebnissen der Studie AWARD-7 ergibt sich somit für Patienten mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro.**

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Nachweis des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zVT im gesamten vorliegenden AWG wurde ebenso bereits durch die Studie AWARD-4 (siehe vorangegangene Nutzenbewertung aus dem Jahr 2015) für Patienten mit T2DM, die mit Dulaglutid in Kombination mit Insulin behandelt werden, erbracht. Basierend auf den Ergebnissen der Studie AWARD-4 hat der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT beschlossen.

In der Studie AWARD-4 waren Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung Stadium  $\geq 4$  von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium 3 konnten entsprechend in die Studie eingeschlossen werden. Die Populationen der Studien AWARD-4 und AWARD-7 überschneiden sich somit lediglich bezüglich des Stadiums 3 einer chronischen Nierenerkrankung.

Der im AWG E dargestellten REWIND-Studie (Erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko) können unter anderem für die im AWG D betrachtete Patientenpopulation relevante Ergebnisse entnommen werden (siehe Abschnitt 1.5.5), da auch Patienten mit Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) eingeschlossen wurden. Der **beträchtliche Zusatznutzen** von Dulaglutid gegenüber der zVT, der sich aus den Ergebnissen der REWIND-Studie ergibt (siehe Abschnitt 1.5.10), gilt somit auch für Patienten im AWG D mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko.

### **1.5.10 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in Anwendungsgebiet E**

#### **1.5.10.1 Reduktion des Risikos für makrovaskuläre Folgekomplikationen inkl. nicht-tödlicher Schlaganfälle**

In der REWIND-Studie konnte eine Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit einer SoC<sup>3</sup> über 5,2 Jahre im Median das Risiko für die Entwicklung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE-3, HR: 0,88 [0,79;0,99]; p=0,026) bzw. nicht-tödlicher Schlaganfälle (HR: 0,76 [0,61;0,95]; p=0,017) bzw. Schlaganfälle (tödlich und nicht-tödlich, HR: 0,76 [0,62;0,94]; p=0,010) gegenüber Placebo in Kombination mit einer SoC<sup>3</sup> statistisch signifikant reduzieren. Gemäß AMNutzenV stellt dies eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome bzw. spürbaren Linderung der Erkrankung dar. **Es ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC<sup>3</sup>.**

#### **1.5.10.2 Reduktion des Risikos für mikrovaskuläre Folgekomplikationen inkl. Nephropathie**

In der REWIND-Studie konnte eine Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit einer SoC<sup>3</sup> über 5,2 Jahre im Median das Risiko für die Entwicklung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt, HR: 0,86 [0,79;0,93]; p<0,001) gegenüber Placebo in Kombination mit einer SoC<sup>3</sup> statistisch signifikant reduzieren. Insbesondere verdeutlichte sich dieser Vorteil bezüglich einer Reduktion des Risikos für die Folgekomplikation Nephropathie (kombinierter Endpunkt

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nephropathie, HR: 0,84 [0,77;0,91];  $p < 0,001$  bzw. für die Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR  $> 300 \text{ mg/g}$ ), HR: 0,79 [0,72;0,88];  $p < 0,001$ ). Weiterhin konnte entsprechend das Risiko für eine andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion (HR: 0,63 [0,41;0,97];  $p = 0,037$ ) bzw. für eine andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse (HR: 0,63 [0,43;0,93];  $p = 0,021$ ) unter Dulaglutid in Kombination mit einer SoC<sup>3</sup> statistisch signifikant reduziert werden. Gemäß AMNutzenV stellt dies eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome bzw. spürbaren Linderung der Erkrankung dar. **Es ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC<sup>3</sup>.**

#### 1.5.10.3 Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko

In der REWIND-Studie zeigte sich zu allen Erhebungszeitpunkten nach Baseline ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied in der Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes (Monat 60 MWD: -0,51 [-0,57;-0,45];  $p < 0,001$  bzw. Hedges' g: -0,40 [-0,45;-0,36]), zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC<sup>3</sup>. Gleichzeitig zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich schwerer Hypoglykämien (RR: 0,91 [0,63;1,29];  $p = 0,584$ ). Diesen erzielten Studienergebnissen lag nachweislich eine fortwährende und patientenindividuelle Optimierung der antihyperglykämischen Therapie in den beiden Behandlungsarmen zugrunde (siehe Modul 4E, Abschnitt 4.3.1.2.1). Gemäß AMNutzenV stellt dies eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome bzw. spürbaren Linderung der Erkrankung dar. **Es ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC<sup>3</sup>.**

#### 1.5.10.4 Reduktion schwerwiegender immunvermittelter und allergischer / Überempfindlichkeits-Reaktionen

In der REWIND-Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC<sup>3</sup>, bezüglich schwerwiegender immunvermittelter und allergischer / Überempfindlichkeits-Reaktionen (Peto OR: 0,42 [0,20;0,89];  $p = 0,023$ ). Gemäß a priori Definition dieses Endpunkts handelt es sich hierbei um eine schwerwiegende NW. Gemäß AMNutzenV stellt dies eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender NW dar. **Es ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC<sup>3</sup>.**

#### 1.5.10.5 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

In der REWIND-Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einer SoC<sup>3</sup>, bezüglich des Endpunkts „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (RR: 1,46 [1,26;1,68];  $p < 0,001$ ).

Dem zeitlichen Verlauf dieser Therapieabbrüche kann entnommen werden, dass sich der Unterschied zwischen Dulaglutid und Placebo bezüglich Therapieabbrüchen aufgrund

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unerwünschter Ereignisse innerhalb der ersten Wochen der Therapie ergab. Im Anschluss an diesen Zeitraum entwickeln sich die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen zwischen Dulaglutid und Placebo (jeweils in Kombination mit einer SoC<sup>3</sup>) ähnlich. Letzteres ist gerade vor dem Hintergrund der chronischen Natur des T2DM von Bedeutung. Die Therapieabbrüche sind hauptsächlich auf gastrointestinale Ereignisse zurückzuführen, die jedoch im Allgemeinen leichten bis mäßigen Schweregrads sind und hauptsächlich während der ersten beiden Behandlungswochen auftreten (siehe FI von Dulaglutid).

Die vorliegende erneute Nutzenbewertung wurde nach Veröffentlichung der Ergebnisse der REWIND-Studie durch den G-BA veranlasst. Langzeitdaten zur Bewertung auch der generellen - nicht nur kardiovaskulären - Sicherheit, liefern wichtige Erkenntnisse. Dem langfristigen Ergebnis eines Endpunktes ist somit eine besondere Bedeutung zuzumessen. Daher erscheint es nicht sachgerecht, den auf einer bedeutsamen Vermeidung langfristiger schwerer Folgekomplikationen beruhenden Zusatznutzen von Dulaglutid aufgrund von Therapieabbrüchen, die langfristig vergleichbar häufig wie unter Placebo + SoC<sup>3</sup> auftreten, abzustufen.

#### 1.5.10.6 Fazit zum Zusatznutzen im AWG E

In der Gesamtschau aller statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dulaglutid in Kombination mit einer SoC<sup>3</sup> und der zVT in der REWIND-Studie zeigten sich Vorteile bezüglich einer Reduktion des Risikos schwerer makro- (Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse bzw. nicht-tödlicher Schlaganfälle bzw. Schlaganfälle [tödlich und nicht-tödlich]) und mikrovaskulärer Folgekomplikationen (kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt; kombinierter Endpunkt Nephropathie; Entwicklung einer klinischen Proteinurie (Makroalbuminurie, UACR >300 mg/g); andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion; andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse). Zudem wurde der HbA<sub>1c</sub>-Wert unter Dulaglutid statistisch signifikant und klinisch relevant stärker gesenkt als unter Placebo, bei vergleichbar niedrigem Hypoglykämierisiko. Es ergab sich für Dulaglutid weiterhin ein Vorteil bezüglich schwerwiegender immunvermittelter und allergischer / Überempfindlichkeits-Reaktionen und ein Nachteil bezüglich Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse. Vor dem Hintergrund der hier vorliegenden Betrachtung des langfristigen Sicherheits-/Verträglichkeitsprofils von Dulaglutid ist es nicht sachgerecht, die Vorteile von Dulaglutid bezüglich schwerer Folgekomplikationen wegen Therapieabbrüchen (hauptsächlich aufgrund vorübergehender gastrointestinaler Ereignisse), die langfristig vergleichbar häufig wie unter Placebo + SoC<sup>3</sup> auftreten, abzustufen.

**Insgesamt ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Dulaglutid in Kombination mit einer SoC<sup>3</sup> gegenüber der zVT bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. In die REWIND-Studie wurden Patienten mit allen in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Dulaglutid-Therapieregimen eingeschlossen (Mono- und Kombinationstherapie). Gemäß Spruchpraxis des G-BA in vergleichbaren Fällen und wie z.B. in den Tragenden Gründen von Sitagliptin, Empagliflozin und Semaglutid beschrieben, ist die gesamte Studienpopulation bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. Daher gilt dieser Zusatznutzen für alle in der vorliegenden**

**Nutzenbewertung betrachteten Anwendungsgebiete für erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und für alle betrachteten Subgruppen. Aufgrund der Größe, Dauer und besonders hohen methodischen Qualität der REWIND-Studie handelt es sich hierbei um einen Beleg eines Zusatznutzens.**

## **1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Gemäß Zulassung (siehe Dulaglutid-FI) ist Dulaglutid (Trulicity®) angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem T2DM 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. der FI.

Hieraus bzw. gemäß G-BA Beratung ergeben sich die nachfolgend aufgeführten AWG.

### **1.6.1 Charakterisierung der Patientengruppe im Anwendungsgebiet A**

Die Zielpopulation für das AWG A umfasst erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist.

### **1.6.2 Charakterisierung der Patientengruppe im Anwendungsgebiet B**

Die Zielpopulation für das AWG B umfasst erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

### **1.6.3 Charakterisierung der Patientengruppe im Anwendungsgebiet C**

Die Zielpopulation für das AWG C umfasst erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

#### 1.6.4 Charakterisierung der Patientengruppe im Anwendungsgebiet D

Die Zielpopulation für das AWG D umfasst erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

#### 1.6.5 Charakterisierung der Patientengruppe im Anwendungsgebiet E

Die Zielpopulation für das AWG E umfasst erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Sie stellt somit eine Teilmenge der anderen betrachteten Anwendungsgebiete A-D dar.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Zusammenfassend lässt sich mit Dulaglutid das therapeutische Angebot für die Patienten mit T2DM erweitern und wesentliche Aspekte des therapeutischen Bedarfs abdecken:

- Eine langfristige Behandlung mit Dulaglutid versus Placebo jeweils in Kombination mit einer SoC<sup>4</sup> führt zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für das Auftreten von schweren kardiovaskulären Ereignissen (kombinierter Endpunkt aus Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall). Darüber hinaus wird das Risiko für das Auftreten von nicht-tödlichen Schlaganfällen statistisch signifikant gesenkt.
- Für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko ist das Ausmaß der Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse durch Dulaglutid bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung gleich hoch wie bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung.
- Eine langfristige Behandlung mit Dulaglutid zusätzlich zu einer Standardtherapie<sup>4</sup> resultiert in einem statistisch signifikanten Vorteil bezüglich renaler Endpunkte.
- Dulaglutid darf bei Patienten mit T2DM und einer Einschränkung der Nierenfunktion  $eGFR \geq 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  eingesetzt werden. Für Dulaglutid ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich.

---

<sup>4</sup> Standardtherapie, bestehend aus einer patientenindividuellen antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Dulaglutid erzielt positive Effekte auf die Gewichtsentwicklung im Sinne der Vermeidung einer Gewichtszunahme oder evtl. auch einer Gewichtsreduktion.
- Die Behandlung mit Dulaglutid ermöglicht - durch eine einmal wöchentliche Gabe - eine flexible Integration der Therapie in den Alltag und trägt dadurch zu einer besseren Adhärenz und dem Erfolg der Therapie bei.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie	522.500 <sup>b</sup>
B	Zweifachtherapie	670.500 <sup>b</sup>
C	Dreifachtherapie	326.100-341.100 <sup>b</sup>
D	Kombination mit Insulin	450.000-650.000 <sup>b</sup>
E	Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko	945.168-1.834.644 <sup>c</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Gemäß G-BA Beschluss zum Wirkstoff Semaglutid vom 02.05.2019.  c: 48% bis 84% der Summe aller Patienten aus den Anwendungsgebieten A-D basierend auf Angaben im Dossier zum Wirkstoff Semaglutid und einer Analyse der PIA-Datenbank von in Apothekenrechenzentren eingereichten Rezepten.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;  PIA: Patient INSIGHTS Analytics</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko <sup>b</sup>	beträchtlicher Zusatznutzen (Beleg) <sup>b</sup>	250.800-438.900 <sup>e</sup>
B	Zweifachtherapie	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko <sup>b</sup>	beträchtlicher Zusatznutzen (Beleg) <sup>b</sup>	321.840-563.220 <sup>e</sup>
C	Dreifachtherapie	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko <sup>b</sup>	beträchtlicher Zusatznutzen (Beleg) <sup>b</sup>	156.528-286.524 <sup>e</sup>
D	Kombination mit Insulin	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung <sup>c</sup>	beträchtlicher Zusatznutzen (Hinweis)	450.000-650.000 <sup>d</sup>
		Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko <sup>b</sup>	beträchtlicher Zusatznutzen (Beleg) <sup>b</sup>	216.000-546.000 <sup>e</sup>
E	Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko	Alle Patienten im Anwendungsgebiet E: Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko	beträchtlicher Zusatznutzen (Beleg)	945.168-1.834.644 <sup>f</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Siehe Modul 4E  
c: Gemäß Studie AWARD-7 definiert als angenommene diabetische Nierenerkrankung mit oder ohne hypertensiver Nephrosklerose diagnostiziert als moderate oder schwere chronische Nierenerkrankung (entsprechend Stadien 3 und 4). Diese Stadien werden gemeinsam definiert über eine eGFR von <60 bis  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.  
d: Anzahl Patienten im Anwendungsgebiet D („Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus in der Kombination mit Insulin“). Der Anteil der Teilpopulation von T2DM-Patienten mit moderater oder schwerer

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
<p>chronischer Nierenerkrankung gemäß Fußnote „c“ konnte für den deutschen Versorgungskontext nicht sicher ermittelt und könnte lediglich geschätzt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es sich nur um einen geringen Anteil aller T2DM-Patienten im AWG D handelt.</p> <p>e: 48% bis 84% der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (siehe Tabelle 1-12) basierend auf Angaben im Dossier zum Wirkstoff Semaglutid und einer Analyse der PIA-Datenbank von in Apothekenrechenzentren eingereichten Rezepten.</p> <p>f: 48% bis 84% der Summe aller Patienten aus den Anwendungsgebieten A-D basierend auf Angaben im Dossier zum Wirkstoff Semaglutid und einer Analyse der PIA-Datenbank von in Apothekenrechenzentren eingereichten Rezepten.</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; min: Minute; mL: Milliliter; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p>				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Monotherapie	1.240,98	648.412.050
B	Zweifachtherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dulaglutid + Metformin</li> <li>• Dulaglutid + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.274,22-1.340,69</li> <li>• 1.254,01-1.393,27</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 854.364.510-898.932.645</li> <li>• 840.813.705-934.187.535</li> </ul>
C	Dreifachtherapie: Dulaglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	1.287,25-1.492,98	419.772.225-509.255.478
D	Kombination mit Insulin: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dulaglutid + Metformin + Humaninsulin</li> <li>• Dulaglutid + Humaninsulin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.860,54-2.717,19</li> <li>• 1.827,30-2.617,48</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 837.243.000-1.766.173.500</li> <li>• 822.285.000-1.701.362.000</li> </ul>
E	Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko	1.240,98-2.717,19 <sup>b</sup>	1.172.934.584,64-4.985.076.330,36
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Anwendungsgebiet E stellt eine Teilmenge aller anderen betrachteten Anwendungsgebiete A-D dar. Die angegebene Spanne ist somit das Minimum bzw. Maximum der Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung aller Anwendungsgebiete A-D.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
2.731.282.980- 3.858.028.563 <sup>a</sup>
a: Summe aus allen Unter- bzw. Obergrenzen der Jahrestherapiekosten der Anwendungsgebiete A-D. Anwendungsgebiet E ist hiervor ausgenommen, da es eine Teilmenge der Anwendungsgebiete A-D darstellt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
D	Kombination mit Insulin	Patienten im Anwendungsgebiet D mit moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung <sup>b</sup>	Dulaglutid + Metformin + Humaninsulin: 1.860,54-2.717,19	Dulaglutid + Metformin + Humaninsulin: 837.243.000-1.766.173.500 <sup>c</sup>
			Dulaglutid + Humaninsulin: 1.827,30-2.617,48	Dulaglutid + Humaninsulin: 822.285.000-1.701.362.000 <sup>c</sup>
E	Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko	Alle Patienten im Anwendungsgebiet E	1.240,98-2.717,19 <sup>d</sup>	1.172.934.584,64-4.985.076.330,36 <sup>d</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Gemäß Studie AWARD-7 definiert als angenommene diabetische Nierenerkrankung mit oder ohne hypertensiver Nephrosklerose diagnostiziert als moderate oder schwere chronische Nierenerkrankung (entsprechend Stadien 3 und 4). Diese Stadien werden gemeinsam definiert über eine eGFR von <60 bis  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

c: Der Anteil der Patienten mit Zusatznutzen reduziert sich im AWG D - vorbehaltlich des sich aus der REWIND-Studie (siehe Modul 4E) ergebenden beträchtlichen Zusatznutzens für T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko im AWG D - auf die T2DM-Patienten mit moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung. Der Anteil dieser Teilpopulation konnte für den deutschen Versorgungskontext nicht sicher ermittelt und könnte lediglich geschätzt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es sich nur um einen geringen Anteil aller T2DM-Patienten im AWG D handelt.

d: Anwendungsgebiet E stellt eine Teilmenge aller anderen betrachteten Anwendungsgebiete A-D mit Zusatznutzen dar. Die angegebene Spanne ist somit das Minimum bzw. Maximum der Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung aller Anwendungsgebiete A-D.

AWG: Anwendungsgebiet; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; min: Minute; mL: Milliliter; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
822.285.000- 4.985.076.330,36 <sup>a</sup>
a: Da das Anwendungsgebiet E eine Teilmenge aller anderen betrachteten Anwendungsgebiete A-D darstellt, wurde abweichend die Spanne der Jahrestherapiekosten der Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen dargestellt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

*Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro	Jahresthera- piekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Monotherapie	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid)	gesamte Patientenpopulation im AWG	13,03- 152,29	6.808.175- 79.571.525
B	Zweifachtherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid) oder</li> <li>• Metformin + Empagliflozin oder</li> <li>• Metformin + Liraglutid<sup>b</sup> oder</li> <li>• Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist</li> </ul>	gesamte Patientenpopulation im AWG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 46,27- 252,00</li> <li>• 692,17- 758,64</li> <li>• 1.730,98- 1.797,45</li> <li>• 586,32- 1376,50</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 31.024.035- 168.966.000</li> <li>• 464.099.985- 508.668.120</li> <li>• 1.160.622.090- 1.205.190.225</li> <li>• 393.127.560- 922.943.250</li> </ul>
C	Dreifachtherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Humaninsulin + Metformin oder</li> <li>• Humaninsulin + Empagliflozin<sup>b</sup> oder</li> <li>• Humaninsulin + Liraglutid<sup>b</sup> oder</li> <li>• Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Typ 2 Diabetes mellitus nicht ausreichend wirksam sind</li> </ul>	gesamte Patientenpopulation im AWG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 619,56- 1.476,21</li> <li>• 1.245,25- 2.035,43</li> <li>• 2.222,37- 3.012,55</li> <li>• 586,32- 1.376,50</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 202.038.516- 503.535.231</li> <li>• 406.076.025- 694.285.173</li> <li>• 724.714.857- 1.027.580.805</li> <li>• 191.198.952- 469.524.150</li> </ul>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro	Jahresthera- piekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
D	Kombination mit Insulin	Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin <sup>b</sup> oder Liraglutid <sup>b</sup> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Humaninsulin (Mischinsulin) + Metformin</li> <li>• Humaninsulin (Mischinsulin) + Empagliflozin<sup>b</sup></li> <li>• Humaninsulin (Mischinsulin) + Liraglutid<sup>b</sup></li> <li>• Humaninsulin (Mischinsulin)</li> <li>• Intensivierte konventionelle Insulintherapie</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 619,56-1.376,50</li> <li>• 1.245,25-2.035,43</li> <li>• 2.284,06-3.074,24</li> <li>• 586,32-1.376,50</li> <li>• 571,51-1.714,55</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 278.802.000-894.725.000</li> <li>• 560.362.500-1.323.029.500</li> <li>• 1.027.827.000-1.998.256.000</li> <li>• 263.844.000-894.725.000</li> <li>• 257.179.500-1.114.457.500</li> </ul>
E	Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko	Standard of Care <sup>c</sup>	gesamte Patientenpopulation im AWG	13,03-3.074,24 <sup>d</sup>	12.315.539,04-5.640.135.970,56

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: 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 (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).

c: Standard of Care, bestehend aus einer patientenindividuellen antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard.

d: Unter Berücksichtigung aller Unter- bzw. Obergrenzen der Jahrestherapiekosten der Anwendungsgebiete A-D, da Anwendungsgebiet E eine Teilmenge der Anwendungsgebiete A-D darstellt.

AWG: Anwendungsgebiet; G-KV: Gesetzliche Krankenversicherung

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten für alle AWG gleichermaßen.

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen, medizinischen Personals sowie an die Infrastruktur- und die Behandlungsdauer und Notwendigkeit von Überwachungsmaßnahmen

In der FI zu Dulaglutid werden keine Anforderungen an Diagnostik, Qualifikation der Ärzte/Ärztinnen und des medizinischen Personals sowie an Infrastruktur und Behandlungsdauer genannt. Es sind keine speziellen Überwachungsmaßnahmen notwendig. Die behandelnden Personen oder Einrichtungen müssen nicht für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein.

Die FI zu Dulaglutid gibt folgende Hinweise (zu weiteren detaillierten Angaben siehe FI)

### Dosierung

*Monotherapie (AWG A):* Die empfohlene Dosis beträgt 0,75 mg einmal wöchentlich.

*Zusatztherapie (AWG B-D):* Die empfohlene Dosis beträgt 1,5 mg einmal wöchentlich.

Bei möglicherweise gefährdeten Personen, kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden. Wird Trulicity zu einer bestehenden Metformin- und/oder Pioglitazon-Therapie hinzugefügt, kann die bisherige Dosierung von Metformin und/oder Pioglitazon beibehalten werden. Wenn Trulicity zu einer bestehenden Therapie mit Metformin und/oder Hemmern des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT 2-Hemmer) hinzugefügt wird, kann die bisherige Dosierung von Metformin und/oder SGLT 2-Hemmern beibehalten werden. Wenn es zu einer bestehenden Therapie mit Sulfonylharnstoff oder Insulin hinzugefügt wird, kann eine Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder Insulindosis in Betracht gezogen werden, um das Hypoglykämie-Risiko zu senken.

Die Anwendung von Trulicity erfordert keine Blutzuckermessung durch den Patienten. Eine Eigenkontrolle des Blutzuckers durch den Patienten ist erforderlich, um die Dosis des

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sulfonylharnstoffs oder des Insulins anzupassen. Dies gilt insbesondere bei Beginn der Behandlung mit Trulicity und bei Verringerung der Insulindosis. Es wird empfohlen, die Insulindosis schrittweise zu verringern.

*Ältere Patienten*

Es ist keine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter erforderlich.

*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR  $<90$  bis  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) erforderlich. Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz ( $<15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Die Anwendung von Trulicity kann deshalb bei diesen Patienten nicht empfohlen werden.

*Eingeschränkte Leberfunktion*

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erforderlich.

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dulaglutid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Trulicity wird subkutan in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm injiziert. Es darf nicht intravenös oder intramuskulär gegeben werden. Die Dosis kann zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten gegeben werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (zu näheren Angaben siehe FI)

Dulaglutid darf nicht bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Dulaglutid ist kein Ersatz für Insulin.

*Dehydrierung*

Bei mit Dulaglutid behandelten Patienten wurde, vor allem zu Beginn der Therapie, über Dehydrierung berichtet, die manchmal zu akutem Nierenversagen oder einer Verschlechterung der Nierenfunktion führte. Oft entwickelten sich die berichteten renalen unerwünschten Ereignisse bei Patienten, die zuvor Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder eine Dehydrierung zeigten. Patienten, die mit Dulaglutid behandelt werden, sollten zum einen auf das potenzielle Risiko einer Dehydrierung, insbesondere im Zusammenhang mit gastrointestinalen NW hingewiesen werden, zum anderen darauf, Maßnahmen zu ergreifen, um einen Flüssigkeitsmangel zu vermeiden.

### *Akute Pankreatitis*

Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde mit dem Risiko einer akuten Pankreatitis assoziiert. In klinischen Studien wurde akute Pankreatitis in Verbindung mit Dulaglutid berichtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis aufgeklärt werden.

### *Hypoglykämie*

Patienten, die Dulaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin erhalten, können ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko haben. Das Hypoglykämierisiko kann durch eine Dosis-Reduktion des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins verringert werden.

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (zu näheren Angaben zu den jeweiligen Wirkstoffen siehe FI)

Dulaglutid verursacht eine verzögerte Magenentleerung und hat damit potentiell Auswirkungen auf die Absorption von oral gegebener Begleitmedikation. In den nachfolgend beschriebenen klinisch pharmakologischen Studien hatte Dulaglutid keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Resorption der oral verabreichten Medikamente. Bei Patienten, die orale Arzneimittel erhalten, die gastrointestinal rasch resorbiert oder verzögert freigesetzt werden, sollte jedoch die Möglichkeit einer veränderten Arzneimittelexposition beachtet werden.

### Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### *Schwangerschaft*

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dulaglutid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Die Anwendung von Dulaglutid während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

#### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Dulaglutid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Dulaglutid soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

#### *Fertilität*

Die Auswirkung von Dulaglutid auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt. Bei Ratten hatte eine Dulaglutid-Behandlung keine direkte Wirkung auf Paarung oder Fertilität.

### Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trulicity hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn es in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin gegeben wird, sollten Patienten angewiesen werden,

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Maßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämie bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen.

NW

In den abgeschlossenen Phase-II und III-Erstzulassungsstudien waren 4.006 Patienten einer Monotherapie mit Dulaglutid oder einer Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ausgesetzt. Die am häufigsten beobachteten NW in klinischen Prüfungen waren gastrointestinal, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Der Schweregrad dieser NW war im Allgemeinen leicht bis mäßig und die NW waren von vorübergehender Natur. Die Ergebnisse der kardiovaskulären Langzeit-Outcome-Studie mit 4.949 Patienten randomisiert auf Dulaglutid, welche im Median über 5,4 Jahre beobachtet wurden, stimmten mit diesen Befunden überein.

Zu näheren Angaben siehe jeweils FI

*Hypoglykämie*

Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin allein oder Metformin und Pioglitazon gegeben wurde, betrug die Inzidenz dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie 5,9% bis 10,9% und die Raten betragen 0,14 bis 0,62 Ereignisse/Patient und Jahr. Episoden einer schweren Hypoglykämie wurden nicht berichtet.

Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg in Kombination mit Sulfonylharnstoff (und Metformin) gegeben wurde, betrug die Inzidenz dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie 39,0% bzw. 40,3% und die Raten betragen 1,67 bzw. 1,67 Ereignisse/ Patient und Jahr. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 0% bzw. 0,7%, und die Raten betragen 0,00 bzw. 0,01 Ereignisse/Patient und Jahr für die jeweilige Dosis, 0,75 mg bzw. 1,5 mg Dulaglutid. Die Inzidenz dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie betrug bei der Gabe von 1,5 mg Dulaglutid mit Sulfonylharnstoff alleine 11,3%, und die Rate betrug 0,90 Ereignisse/Patient und Jahr, und es wurden keine Episoden einer schweren Hypoglykämie berichtet.

Die Inzidenz dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie betrug bei der Gabe von 1,5 mg Dulaglutid mit Insulin glargin 35,3% und die Rate betrug 3,38 Ereignisse/Patient und Jahr. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 0,7% und die Rate betrug 0,01 Ereignisse/Patient und Jahr. Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg in Kombination mit prandialem Insulin gegeben wurde, betragen die Inzidenzen 85,3% bzw. 80,0%, die Raten betragen 35,66 bzw. 31,06 Ereignisse/Patient und Jahr. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 2,4% bzw. 3,4%, und die Raten betragen 0,05 bzw. 0,06 Ereignisse/Patient und Jahr.

*Gastrointestinale NW*

Die über einen Zeitraum von bis zu 104 Wochen gesammelten Berichte der gastrointestinalen NW von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beinhalteten Übelkeit (12,9% bzw. 21,2%), Diarrhoe (10,7% bzw. 13,7%) und Erbrechen (6,9% bzw. 11,5%). Die Ereignisse waren typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant.

In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse während der ersten 2-3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab.

#### *Akute Pankreatitis*

Die Inzidenz von akuter Pankreatitis in klinischen Studien der Phase-II und III betrug 0,07% für Dulaglutid im Vergleich zu 0,14% für Placebo und 0,19% für Vergleichspräparate mit oder ohne zusätzliche antidiabetische Basistherapie.

#### *Pankreasenzyme*

Eine Dulaglutid-Behandlung steht in Verbindung mit einem mittleren Anstieg der Pankreasenzyme (Lipase und/oder Pankreasamylase) von 11% bis 21%. In Abwesenheit von anderen Anzeichen und Symptomen einer akuten Pankreatitis sind Erhöhungen der Pankreasenzym-Werte allein bezüglich einer akuten Pankreatitis nicht prädiktiv.

#### *Pulserhöhung*

Eine geringe Pulserhöhung von 2 bis 4 Schlägen pro Minute und eine 1,3 bzw. 1,4%ige Inzidenz einer Sinustachykardie mit einem gleichzeitigen Pulsanstieg in Höhe von  $\geq 15$  Schlägen pro Minute bezogen auf den Ausgangswert wurden in Verbindung mit Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beobachtet.

#### *Atrioventrikulärer Block ersten Grades/ PR-Intervall-Verlängerung*

Eine geringe mittlere Zunahme des PR-Intervalls von 2 bis 3 msec und eine 1,5 bzw. 2,4%ige Inzidenz eines Atrioventrikulären Blocks ersten Grades wurden in Verbindung mit Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beobachtet.

#### *Immunogenität*

In klinischen Studien war die Dulaglutid-Behandlung mit einer 1,6%igen Inzidenz von behandlungsbedingt auftretenden Anti-Dulaglutid Antikörpern verbunden. Dies deutet darauf hin, dass die strukturellen Veränderungen des GLP-1 sowie die modifizierten IgG4-Teile des Dulaglutid-Moleküls, zusammen mit der ausgeprägten Homologie zu nativem GLP-1 und nativem IgG4 das Risiko einer Immunantwort gegen Dulaglutid minimieren. Patienten mit Anti-Dulaglutid Antikörpern zeigten im allgemeinen niedrige Titer, und obwohl die Zahl der Patienten, die Anti-Dulaglutid Antikörper gebildet hatten, niedrig war, zeigte die Überprüfung der Phase-III-Daten keine deutliche Auswirkung der Anti-Dulaglutid Antikörper auf HbA<sub>1c</sub> Veränderungen. Keiner der Patienten mit einer systemischen Überempfindlichkeit hatte Anti-Dulaglutid Antikörper entwickelt.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Überempfindlichkeit*

In den klinischen Studien der Phasen-II und III wurden Ereignisse, die mit einer systemischen Überempfindlichkeit einhergehen (z. B. Urtikaria, Ödeme), bei 0,5% der mit Dulaglutid behandelten Patienten berichtet. Über Fälle von anaphylaktischen Reaktionen wurde selten bei der Anwendung des vermarkteten Dulaglutid berichtet.

*Reaktionen an der Injektionsstelle*

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden von 1,9% der mit Dulaglutid behandelten Patienten berichtet. NW an der Injektionsstelle (z. B. Ausschlag oder Rötung), die möglicherweise auf eine Immunantwort zurückzuführen sind, wurden bei 0,7% der Patienten berichtet und waren im Allgemeinen leicht.

*Behandlungsabbruch aufgrund einer NW*

In 26-wöchigen klinischen Studien betrug die Inzidenz des Absetzens der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen 2,6% (0,75 mg) bzw. 6,1% (1,5 mg) für Dulaglutid gegenüber 3,7 % für Placebo. Über die gesamte Studiendauer (bis zu 104 Wochen) betrug die Inzidenz des Absetzens der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen 5,1% (0,75 mg) bzw. 8,4% (1,5 mg) für Dulaglutid. Die NW, die am häufigsten zu einem Abbruch der Behandlung mit 0,75 mg bzw. 1,5 mg Dulaglutid führten, waren Übelkeit (1,0%, 1,9%), Durchfall (0,5%, 0,6%) und Erbrechen (0,4%, 0,6%), sie wurden im Allgemeinen während der ersten 4–6 Wochen berichtet.