



IQWiG-Berichte – Nr. 909

**Dulaglutid
(Diabetes mellitus Typ 2) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(neue wissenschaftliche Erkenntnisse)**

Dossierbewertung

Auftrag: A20-09
Version: 1.0
Stand: 29.04.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Dulaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

03.02.2020

Interne Auftragsnummer

A20-09

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Hans-Georg Joost, Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Raphaela Gorris
- Virginia Seiffart
- Charlotte Hecker
- Tatjana Herrmanns
- Katharina Hirsch
- Thomas Kaiser
- Matthias Maiworm
- Sabine Ostlender
- Regine Potthast
- Sonja Schiller

Schlagwörter: Dulaglutid, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung, NCT01191268, NCT01394952, NCT01621178, NCT01624259

Keywords: Dulaglutide, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment, NCT01191268, NCT01394952, NCT01621178, NCT01624259

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	xii
Abkürzungsverzeichnis.....	xiii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	17
2.3 Fragestellung A: Dulaglutid-Monotherapie	20
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	20
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	20
2.4 Fragestellung B: Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin).....	22
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	22
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	22
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	23
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	33
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	33
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	35
2.4.2.3 Ergebnisse	36
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	39
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	39
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	39
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	41
2.5 Fragestellung C: Dulaglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin).....	42
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	42
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	42
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	42
2.6 Fragestellung D: Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)	44

2.6.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	44
2.6.1.1	Eingeschlossene Studien.....	44
2.6.1.2	Studiencharakteristika.....	46
2.6.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	55
2.6.2.1	Eingeschlossene Endpunkte.....	55
2.6.2.2	Verzerrungspotenzial	56
2.6.2.3	Ergebnisse	58
2.6.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	63
2.6.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	63
2.6.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	63
2.6.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	67
2.7	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	68
2.8	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	70
2.8.1	Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier	70
2.8.2	Kommentar zur Fragestellung A: Dulaglutid-Monotherapie	72
2.8.2.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	72
2.8.2.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A).....	72
2.8.2.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A).....	73
2.8.2.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung.....	73
2.8.2.3.2	Studienpool	74
2.8.2.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A).....	74
2.8.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	74
2.8.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A).....	75
2.8.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)	75
2.8.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)	75
2.8.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	75
2.8.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	75
2.8.3	Kommentar zur Fragestellung B: Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin).....	76
2.8.3.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1).....	76
2.8.3.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B)	76

2.8.3.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B)	77
2.8.3.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	78
2.8.3.3.2	Studienpool	78
2.8.3.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)	79
2.8.3.4.1	Studiendesign und Population	79
2.8.3.4.2	Verzerrungspotenzial	79
2.8.3.4.3	Ergebnisse	80
2.8.3.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	80
2.8.3.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	82
2.8.3.4.3.3	Studienergebnisse	86
2.8.3.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	86
2.8.3.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B)	86
2.8.3.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)	86
2.8.3.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B)	87
2.8.3.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B)	87
2.8.3.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	87
2.8.3.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	87
2.8.3.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 B)	88
2.8.3.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	88
2.8.3.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	88
2.8.3.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	88
2.8.3.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	88
2.8.4	Kommentar zur Fragestellung C: Dulaglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)	89
2.8.4.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1)	89
2.8.4.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 C)	89
2.8.4.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 C)	90
2.8.4.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	91

2.8.4.3.2	Studienpool	91
2.8.4.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 C)	92
2.8.4.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 C)	92
2.8.4.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 C)	92
2.8.4.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 C)	92
2.8.4.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 C)	92
2.8.4.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	92
2.8.4.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	93
2.8.5	Kommentar zur Fragestellung D: Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)	93
2.8.5.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 D, Abschnitt 3.1)	93
2.8.5.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 D)	94
2.8.5.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 D)	95
2.8.5.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	95
2.8.5.3.2	Studienpool	96
2.8.5.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 D)	97
2.8.5.4.1	Studiendesign und Population	97
2.8.5.4.2	Verzerrungspotenzial	97
2.8.5.4.3	Ergebnisse	98
2.8.5.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	98
2.8.5.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	99
2.8.5.4.3.3	Studienergebnisse	102
2.8.5.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	102
2.8.5.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 D) ...	103
2.8.5.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 D)	103
2.8.5.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 D)	103
2.8.5.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 D)	104
2.8.5.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	104

2.8.5.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	104
2.8.5.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 D).....	106
2.8.5.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	106
2.8.5.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	106
2.8.5.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	106
2.8.5.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	106
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	107
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A-E, Abschnitt 3.2)	107
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	107
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	107
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	107
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	109
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A-E, Abschnitt 3.3).....	111
3.2.1	Behandlungsdauer	113
3.2.2	Verbrauch	113
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	113
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	113
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	114
3.2.6	Versorgungsanteile	114
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	115
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	116
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	116
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	116
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	118
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	120
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	123
5	Literatur	129

Anhang A – Kommentar zur zusätzlichen Fragestellung des pU und zur Studie REWIND.....	138
A.1 – Zusätzliche Fragestellung des pU (Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse)	138
A.2 – Beschreibung der Studie REWIND	139
A.3 – Ergebnisse.....	156
A.3.1 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	162
A.3.2 – Kaplan-Meier-Kurven.....	171
Anhang B – Ergebnisse (Fragestellung B)	179
B.1 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	179
Anhang C – Ergebnisse (Fragestellung D).....	182
C.1 – HbA1c-Verläufe	182
C.2 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	182
Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	186

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dulaglutid.....	4
Tabelle 3: Dulaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen.....	14
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dulaglutid.....	18
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin.....	22
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin	24
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin.....	25
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin.....	29
Tabelle 9: Angaben zu kardiovaskulären Vorerkrankungen vor Studieneinschluss – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin	30
Tabelle 10: Angaben zur Begleitmedikation – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin.....	31
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin	32
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin.....	34
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin	35
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin	36
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin.....	37
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin.....	40
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Liraglutid + Metformin bei Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung	41
Tabelle 18: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro	45
Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro	47
Tabelle 20: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro.....	48

Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro	53
Tabelle 22: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro	54
Tabelle 23: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro	56
Tabelle 24: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro	57
Tabelle 25: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro	58
Tabelle 26: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: HbA1c, Körpergewicht und BMI) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro	60
Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro	65
Tabelle 28: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro	67
Tabelle 29: Dulaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen	69
Tabelle 30: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dulaglutid	71
Tabelle 31: Gegenüberstellung der Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation	108
Tabelle 32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	113
Tabelle 33: Dulaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen	117
Tabelle 34: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	119
Tabelle 35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	120
Tabelle 36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo	140
Tabelle 37: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo	142
Tabelle 38: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo	145
Tabelle 39: Antihyperglykämische Begleitmedikation zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo	146
Tabelle 40: Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo	147
Tabelle 41: Antihyperglykämische Begleitmedikation nach Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo	152
Tabelle 42: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo	157
Tabelle 43: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo	158

Tabelle 44: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo.....	160
Tabelle 45: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: HbA1c und Körpergewicht) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo.....	161
Tabelle 46: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo.....	163
Tabelle 47: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo	169
Tabelle 48: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo.....	170
Tabelle 49: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin.....	180
Tabelle 50: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin.....	181
Tabelle 51: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin.....	181
Tabelle 52: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro	183
Tabelle 53: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro	184
Tabelle 54: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro.....	185

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mittlere HbA1c-Werte in % ($\pm$ SD) im Studienverlauf in der Studie REWIND	149
Abbildung 2: Anteile von Patientinnen und Patienten, die einen HbA1c-Schwellenwert von 7,5 % nach 3 bzw. 12 Monaten überschreiten.	151
Abbildung 3: Veränderung des mittleren systolischen Blutdrucks ($\pm$ SD) der Patientinnen und Patienten in der Studie REWIND im Vergleich zu Studienbeginn zu verschiedenen Zeitpunkten während der Studie	154
Abbildung 4: Veränderung des mittleren diastolischen Blutdrucks ($\pm$ SD) der Patientinnen und Patienten in der Studie REWIND im Vergleich zu Studienbeginn zu verschiedenen Zeitpunkten während der Studie	155
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben	171
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt MACE (ohne stumme Myokardinfarkte)	172
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache)	172
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall.....	173
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt tödlicher Myokardinfarkt	173
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich).....	174
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich)	174
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt diabetische Retinopathie.....	175
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt diabetische Retinopathie, welche eine Lasertherapie erfordert.....	175
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt diabetische Retinopathie, welche eine Vitrektomie erfordert	176
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt diabetische Retinopathie, welche eine Anti-VEGF-Therapie erfordert	176
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt chronische Nierenersatztherapie ..	177
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion.....	177
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz.....	178
Abbildung 19: Zeitliche Verläufe der HbA1c-Werte in % ($\pm$ SD) in der Studie AWARD-7 (Fragestellung D) ohne Berücksichtigung der Daten nach Gabe einer Notfallmedikation oder nach Abbruch der Studienbehandlung.	182

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
APPADL	Ability to Perform Physical Activities of Daily Living
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
BMI	Body-Mass-Index
BOT	basal unterstützte orale Therapie
CAD	koronare Herzerkrankung
CFR	Case Report Form
CT	Conventional Therapy (konventionelle Therapie)
DaTraV	Datentransparenzverordnung
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosis)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
eGFR	Estimated glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
ESRD	End Stage Renal Disease (Nierenerkrankung im Endstadium)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical Practice
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision
ICT	Intensified Conventional Therapy (intensivierte konventionelle Therapie)
InGef	Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IW-ADL	Impact of Weight on Activities of Daily Living
IW-SP	Impact of Weight on Self Perception
MACE	Major adverse cardiovascular Events (schwerwiegendes kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MRT	Magnetresonanztomografie

Abkürzung	Bedeutung
NFK KDOQI	National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NPH	neutrales Protamin Hagedorn-Insulin
NYHA	New York Heart Association
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PG	Plasmaglukose
PIA	Patient INSIGHTS Analytics
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung gemäß MedDRA)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT	Sodium-dependent Glucose Transporter
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardized MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse gemäß MedDRA)
STROSA	standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	transitorische ischämische Attacke
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normbereichs)
VAS	visuelle Analogskala
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dulaglutid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.02.2020 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 02.02.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der G-BA hat am 18.07.2019 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für das gesamte Anwendungsgebiet von Dulaglutid unter Einbezug der Studie REWIND veranlasst [1]. Dies ist insbesondere in der Dauer, Größe und der Erhebung patientenrelevanter kardiovaskulärer Endpunkte in der Studie REWIND begründet [2]. Die Frist zur Einreichung wurde vom G-BA mit Beschluss vom 17.10.2019 verlängert [3]. Die jetzige Neubewertung bezieht sich gemäß Beschluss des G-BA [1] auf das gesamte Anwendungsgebiet von Dulaglutid.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.8	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [4]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [5]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dulaglutid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 02.02.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der G-BA hat jetzt eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für das gesamte Anwendungsgebiet von Dulaglutid unter Einbezug der Studie REWIND veranlasst. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.02.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- Monotherapie: Bei Patientinnen und Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht geeignet ist.
- Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus: Bei Patientinnen und Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 4 Fragestellungen, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dulaglutid

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
A	Monotherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht geeignet ist	▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
B	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin^d
C	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens 2</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin^e
D	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit Insulin</u> (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin^c oder Liraglutid^c)
a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. c. Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der relevanten Studien für Empagliflozin bzw. Liraglutid). d. wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist e. wenn Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse Fragestellung A: Dulaglutid-Monotherapie

Für die Bewertung von Dulaglutid in der Monotherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht geeignet ist, hat der pU in seinem Dossier keine relevanten Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse Fragestellung B: Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)

Dulaglutid in Kombination mit Metformin bei Erwachsenen mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Dulaglutid bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, besteht aus einer Teilpopulation der Studie H9X-MC-GBDE (nachfolgend als AWARD-6 bezeichnet). Die Studie vergleicht Dulaglutid mit Liraglutid, jeweils in Kombination mit Metformin.

Studiencharakteristika

Die Studie AWARD-6 ist eine 2-armige, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie mit einer Behandlungsdauer von 26 Wochen. Es wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer angepassten Ernährung und Bewegung und einer mindestens 3-monatigen Vorbehandlung mit ≥ 1500 mg/Tag Metformin in unveränderter Dosierung der Blutzucker unzureichend kontrolliert war. Der Wert des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c-Wert) musste dazu zu Studienbeginn zwischen $\geq 7,0$ % und $\leq 10,0$ % liegen.

Die Studie AWARD-6 untersucht den Vergleich von Dulaglutid mit Liraglutid. In der Studie wurden insgesamt 599 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 den Behandlungen mit Dulaglutid (N = 299) oder Liraglutid (N = 300), jeweils in Kombination mit Metformin (im Folgenden Dulaglutid + Metformin bzw. Liraglutid + Metformin), randomisiert zugeteilt. Eine Stratifizierung erfolgte nach Länderzugehörigkeit und dem Ausgangs-HbA1c-Wert ($\leq 8,5$ %; $> 8,5$ %).

Die Behandlung mit Dulaglutid, Liraglutid und Metformin erfolgte in der Studie AWARD-6 im Wesentlichen entsprechend der jeweiligen Fachinformation.

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

Für die Fragestellung relevante Teilpopulation

In der Studie AWARD-6 wurde Liraglutid + Metformin als Vergleichstherapie zu Dulaglutid eingesetzt. Liraglutid als Vergleichstherapie kommt gemäß der Festlegung des G-BA jedoch als zweckmäßige Vergleichstherapie nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung infrage. Der pU betrachtet daher eine entsprechende Teilpopulation aus dieser Studie. Diese Teilpopulation umfasst insgesamt 44 Patientinnen und Patienten, davon 20 Patientinnen und Patienten im Dulaglutid + Metformin-Arm und 24 Patientinnen und Patienten im Liraglutid + Metformin-Arm.

Verzerrungspotenzial und zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie AWARD-6 als hoch eingestuft. Auf Basis der verfügbaren Daten können daher für die Ergebnisse aller eingeschlossener Endpunkte für die relevante Teilpopulation maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtmortalität

In der relevanten Teilpopulation der Studie AWARD-6 traten keine Todesfälle auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Liraglutid + Metformin. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Gesundheitszustand (visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D-VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Liraglutid + Metformin. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie AWARD-6 wurde kein Endpunkt erhoben, der geeignet ist, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Liraglutid + Metformin. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Abbruch wegen UEs und akute Pankreatitis

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und akute Pankreatitis zeigen sich in der relevanten Teilpopulation der Studie AWARD-6 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Liraglutid + Metformin. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dulaglutid im Vergleich zu Liraglutid, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose [PG] ≤ 70 mg/dl und PG < 54 mg/dl) und schwere Hypoglykämien

Für die Endpunkte nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl und PG < 54 mg/dl) und schwere Hypoglykämien liegen für die relevante Teilpopulation der

Studie AWARD-6 jeweils keine verwertbaren Daten für einen Vergleich zwischen Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Liraglutid + Metformin, vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dulaglutid im Vergleich zu Liraglutid, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dulaglutid in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum (außer Metformin und Insulin)

Zur Kombination von Dulaglutid mit einem anderen oralen Antidiabetikum außer Metformin und Insulin hat der pU in seinem Dossier keine relevanten Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) bei Erwachsenen ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung

Für Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) bei Erwachsenen ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung hat der pU in seinem Dossier keine relevanten Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse Fragestellung C: Dulaglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)

Für die Bewertung von Dulaglutid in der Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, hat der pU in seinem Dossier keine relevanten Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse Fragestellung D: Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)

Dulaglutid in Kombination mit einem kurz wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Dulaglutid bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren besteht aus den Studien H9X-MC-GBDX (nachfolgend als AWARD-7 bezeichnet) und H9X-MC-GBDD (nachfolgend als AWARD-4 bezeichnet). Beide Studien untersuchen Dulaglutid in Kombination mit einem kurz wirksamen Insulin (Insulin lispro).

Der pU legt die Ergebnisse der Studie AWARD-4 mit der Begründung nicht vor, dass diese bereits in der Erstbewertung von Dulaglutid vollständig vom G-BA bewertet wurde. Damit ist das Dossier des pU zu Fragestellung D inhaltlich unvollständig.

Trotz dieser inhaltlichen Unvollständigkeit ist es sachgerecht, die vom pU im Dossier vorgelegte Studie AWARD-7 ohne metaanalytische Zusammenfassung mit der Studie AWARD-4 separat zu bewerten. Denn in der Studie AWARD-7 wurde im Gegensatz zur Studie AWARD-4 nur eine Population mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz untersucht, bei der ein Blutzuckerzielwert oberhalb des normnahen Bereichs angestrebt wurde. Daraus ergibt sich u. a. ein deutlich geringeres Hypoglykämierisiko im Vergleich zur Studie AWARD-4. Dem entsprechend können aus der Studie AWARD-7 auch nur für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz bei denen keine Normoglykämie angestrebt wird, Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid getroffen werden.

Patientenpopulation mit angestrebten Blutzuckerzielwerten oberhalb des normnahen Bereichs (Studie AWARD-7)

Studiencharakteristika

Die Studie AWARD-7 ist eine 3-armige, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase-III-Studie mit einer Behandlungsdauer von 26 (primäre Behandlungsphase) bzw. 52 Wochen (verlängerte Behandlungsphase) und untersucht den Vergleich einer Kombinationstherapie von Dulaglutid und Insulin lispro mit einer Kombinationstherapie von Insulin glargin und Insulin lispro.

In die Studie wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4) gemäß Leitlinie der National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK KDOQI) eingeschlossen. Die Stadien waren dabei definiert als eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m².

In Abhängigkeit von ihrer Vorbehandlung (Insulin mit oder ohne einem oralen Antidiabetikum) wurden die Patientinnen und Patienten nach der Randomisierung (Tag 0) nach einem vorgegebenen Algorithmus auf die Studienmedikationen umgestellt.

Zu Studienbeginn wurden 577 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1:1 auf die Studienarme Dulaglutid 0,75 mg/Woche (N = 190), Dulaglutid 1,5 mg/Woche (N = 193) und Insulin glargin (N = 194), jeweils in Kombination mit Insulin lispro randomisiert. Der Studienarm Dulaglutid 0,75 mg/Woche ist für die Bewertung nicht relevant und wird daher nicht weiter betrachtet. Eine Stratifizierung erfolgte nach Schweregrad der chronischen Nierenerkrankung (Stadium 3a, 3b oder 4), Makroalbuminurie (ja / nein) und der Region.

Die Behandlung mit Dulaglutid (1,5 mg/Woche), Insulin glargin und Insulin lispro erfolgte gemäß der jeweiligen Fachinformation. Während der Studie wurde die Dosis von Insulin glargin im Kontrollarm und Insulin lispro in beiden Studienarmen nach einem festgelegten Algorithmus titriert. Der in der Studie AWARD-7 angestrebte Zielwert von < 154 mg/dl (8,6 mmol/l) bzw. HbA1c < 7 % entspricht dem von der NFK KDOQI-Leitlinie Diabetes und chronische Nierenerkrankung als Orientierungshilfe empfohlenen Zielwert.

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

Verzerrungspotenzial und zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie AWARD-7 als niedrig eingestuft. Für die Studie AWARD-7 wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller eingeschlossenen Endpunkte als hoch eingestuft. Auf Basis der verfügbaren Daten können aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtmortalität

In beiden Behandlungsarmen traten nur wenige Todesfälle auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD)

Für den Endpunkt Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen im Dossier keine Daten vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUEs und akute Pankreatitis

Für die Endpunkte SUEs und akute Pankreatitis zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro. Die Ereignisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs sind dabei hauptsächlich auf gastrointestinale Ereignisse zurückzuführen.

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, darin enthalten: Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie den darin enthaltenen Ereignissen Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie den darin enthaltenen Ereignissen Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro.

- nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ($PG \leq 70$ mg/dl und $PG < 54$ mg/dl) und schwere Hypoglykämien

Für beide Operationalisierungen des Endpunkts nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ($PG \leq 70$ mg/dl und $PG < 54$ mg/dl) sowie dem Endpunkt schwere Hypoglykämien zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro. Dabei war die Blutzuckersenkung im Interventionsarm im Studienverlauf vergleichbar zu der im Vergleichsarm.

Insgesamt ist der Effekt bei den nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien ($PG < 54$ mg/dl) allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringen Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für die nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien ($PG \leq 70$ mg/dl) sowie für den Endpunkt schwere Hypoglykämien ergibt sich insgesamt jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro.

Patientenpopulation mit dem Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung (Studie AWARD-4)

Für die Kombination von Dulaglutid mit einem kurz wirksamen Insulin (mit oder ohne einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel) und dem Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung ist das Dossier inhaltlich unvollständig.

Daraus ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + einem kurz wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) und dem Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Optimierung des Humaninsulinregimes.

Dulaglutid in Kombination mit einem lang wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)

Für die Kombination von Dulaglutid mit einem lang wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) legt der pU keine Daten vor.

Daraus ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + einem lang wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Optimierung des Humaninsulinregimes.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Dulaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung A: Dulaglutid-Monotherapie

Da für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht geeignet ist, keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Dulaglutid in dieser Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung B: Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)

Dulaglutid in Kombination mit Metformin bei Erwachsenen mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung

Insgesamt verbleiben aus der Bewertung weder positive noch negative Effekte von Dulaglutid im Vergleich zu Liraglutid.

Zusammenfassend ist somit für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, ein Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin gegenüber Liraglutid + Metformin nicht belegt.

Dulaglutid in Kombination mit Metformin bei Erwachsenen ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung

Für Dulaglutid in Kombination mit Metformin bei Erwachsenen ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung ist ein Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mangels relevanter Daten nicht belegt.

Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Antidiabetikum (außer Metformin und Insulin)

Für Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Antidiabetikum (außer Metformin und Insulin) ist ein Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mangels relevanter Daten nicht belegt.

Fragestellung C: Dulaglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)

Da für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Dulaglutid in dieser Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung D: Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)

Dulaglutid in Kombination mit einem kurz wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)

Patientenpopulation mit angestrebten Blutzuckerzielwerten oberhalb des normnahen Bereichs (Studie AWARD-7)

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte mit jeweils gleicher Ergebnissicherheit (Anhaltspunkt) für Dulaglutid + Insulin lispro gegenüber Insulin glargin + Insulin lispro. Zusammenfassend überwiegen jedoch die positiven Effekte, die sich insbesondere in dem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden beim Endpunkt schwere Hypoglykämien mit dem Ausmaß erheblich (Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen) zeigen.

Daraus ergibt sich insgesamt für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro. Der Zusatznutzen gilt jedoch nur für diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen eine Therapie mit einem kurz wirksamen Insulin und Blutzuckerzielwerte oberhalb des normnahen Bereichs angestrebt werden.

Patientenpopulation mit dem Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung (Studie AWARD-4)

Für die Kombination von Dulaglutid mit einem kurz wirksamen Insulin (mit oder ohne einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel) und dem Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung ist das Dossier inhaltlich unvollständig.

Daraus ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + einem kurz wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) und dem Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Optimierung des Humaninsulinregimes.

Dulaglutid in Kombination mit einem lang wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)

Für die Kombination von Dulaglutid mit einem lang wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) legt der pU keine Daten vor.

Daraus ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + einem lang wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Optimierung des Humaninsulinregimes.

Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dulaglutid.

Tabelle 3: Dulaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	Monotherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht geeignet ist	▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin ^d	Zusatznutzen nicht belegt
C	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens 2</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin ^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid ^c oder ▪ Humaninsulin ^e	Zusatznutzen nicht belegt
D	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem kurz wirksamen Insulin</u> (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^c oder Liraglutid ^c)	<i>Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung:</i> Zusatznutzen nicht belegt
	<i>Therapieziel nicht normnahe Blutzuckereinstellung^f:</i> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen		
	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem lang wirksamen Insulin</u> (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren		Zusatznutzen nicht belegt

a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA

b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

c. Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der relevanten Studien für Empagliflozin bzw. Liraglutid).

d. wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist

e. wenn Metformin, Empagliflozin^c oder Liraglutid^c gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

f. zielwertgerichtete Therapie auf einen einheitlichen Nüchternplasmaglukosewert < 154 mg/dl (100 bis 150 mg/dl für Insulin glargin bzw. 120 bis 180 mg/dl für Insulin lispro)

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Zusätzlich vom pU bearbeitete Fragestellung (Studie REWIND)

Der pU bearbeitet in seinem Dossier eine zusätzliche Fragestellung: Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Dulaglutid in der Monotherapie oder in der Kombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel und einer Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko im Vergleich zu einer Standardtherapie. Als Standardtherapie definiert der pU eine patientenindividuelle, antidiabetische und kardiovaskuläre Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard. Für diese Fragestellung legt der pU die Studie REWIND vor.

Bei der Studie REWIND handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert von $\leq 9,5\%$ und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko eingeschlossen wurden. Dabei wurde eine Behandlung mit Dulaglutid zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Therapie gegenüber einer antidiabetischen Standardtherapie untersucht.

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sind vom Anwendungsgebiet von Dulaglutid und damit als Teilgruppen in allen oben genannten 4 Fragestellungen umfasst. Der Zusatznutzen ist gemäß Festlegung des G-BA auch für diese Teilpopulationen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Solche Auswertungen legt der pU nicht vor. Die Studie REWIND ist aufgrund ihrer Durchführung allerdings hierfür auch nicht geeignet. Davon unabhängig ist die Studie REWIND auch für den vom pU beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie nicht geeignet:

- Zum einen ist fraglich, ob ein Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten überhaupt eine Eskalation der antidiabetischen Therapie benötigt hätte, da zu Studienbeginn potenziell keine unzureichende Blutzuckereinstellung vorlag (Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert unter $7,5\%$: ca. 56%); da Dulaglutid nur bei Patientinnen und Patienten mit unzureichender Blutzuckereinstellung zugelassen ist, wäre die Studie REWIND daher zu großen Teilen außerhalb der Zulassung von Dulaglutid durchgeführt worden. Zum anderen wurde bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Eskalationsbedarf aufgrund der unzureichenden Blutzuckereinstellung wahrscheinlich ist (HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$, geschätzter Anteil 44%), keine gleichwertige Blutzuckerkontrolle in den Behandlungsarmen erzielt und damit das diesbezügliche Studienziel verfehlt.
- Zudem zeigen sich auch in Bezug auf die mittlere Veränderung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zu Studienbeginn über dem gesamten Studienverlauf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Dulaglutid, obwohl

aufgrund der Studienvorgaben eine vergleichbare Blutdruckeinstellung zwischen den Behandlungsgruppen zu erwarten gewesen wäre. Da der Blutdruck einen großen Einfluss auf zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Endpunkte sowie auf Nierenendpunkte hat, könnten daher die Ergebnisse zugunsten von Dulaglutid verfälscht sein.

Dessen ungeachtet zeigen sich für die folgenden Endpunkte statistisch signifikante Ergebnisse zum Vorteil von Dulaglutid + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie:

- nicht tödlicher Schlaganfall
- andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion

Für die folgenden Endpunkte zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zum Nachteil von Dulaglutid + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie:

- Abbruch wegen UEs
- gastrointestinale Erkrankungen (SOC, UE)
 - Übelkeit (PT, UE)
 - Erbrechen (PT, UE)

Für die anderen dargestellten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- Monotherapie: Bei Patientinnen und Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht geeignet ist.
- Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus: Bei Patientinnen und Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 4 Fragestellungen, die in Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dulaglutid

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
A	Monotherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht geeignet ist	▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
B	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin^d
C	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens 2</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin^e
D	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit Insulin</u> (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin^c oder Liraglutid^c)
a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. c. Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der relevanten Studien für Empagliflozin [6] bzw. Liraglutid [7]). d. wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist e. wenn Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU folgt für die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen der jeweiligen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Zusätzlich vom pU bearbeitete Fragestellung

Der pU bearbeitet in seinem Dossier eine zusätzliche Fragestellung: Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Dulaglutid in der Monotherapie oder in der Kombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel und einer Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko

im Vergleich zu einer Standardtherapie. Standardtherapie definiert der pU als eine patienten-individuelle, antidiabetische und kardiovaskuläre Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard. Für diese Fragestellung legt der pU die Studie REWIND [8-16] vor.

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sind vom Anwendungsgebiet von Dulaglutid und damit als Teilgruppen in allen oben genannten 4 Fragestellungen umfasst. Der Zusatznutzen ist gemäß Festlegung des G-BA auch für diese Teilpopulationen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Solche Auswertungen legt der pU nicht vor. Die Studie REWIND ist aufgrund ihrer Durchführung allerdings hierfür auch nicht geeignet. Davon unabhängig ist die Studie REWIND auch für den vom pU beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie nicht geeignet (siehe Anhang A).

Aufgrund der Größe und der untersuchten Endpunkte (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität) wird die Studie REWIND in Anhang A beschrieben.

2.3 Fragestellung A: Dulaglutid-Monotherapie

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dulaglutid (Stand zum 18.11.2019)
- bibliografische Recherche zu Dulaglutid (letzte Suche am 04.11.2019)
- Suche in Studienregistern zu Dulaglutid (letzte Suche am 05.11.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dulaglutid (letzte Suche am 14.02.2020)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab für Fragestellung A (Dulaglutid-Monotherapie) keine RCT zum direkten Vergleich von Dulaglutid mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

Der pU gibt jedoch an, dass für die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation relevante Ergebnisse aus der in Modul 4 E des Dossiers dargestellten Studie REWIND entnommen werden können. Diese Einschätzung ist nicht adäquat. Die Studie REWIND ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der vorliegenden Fragestellung nicht relevant. Dies ist insbesondere darin begründet, dass die Studie REWIND keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt. Zudem ist für die wenigen Patientinnen und Patienten der REWIND-Studie, die vor Studienbeginn nicht medikamentös behandelt wurden, nicht nachgewiesen, dass die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht geeignet war (siehe Angaben zur Studie REWIND in Anhang A).

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Dulaglutid in der Monotherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht geeignet ist, hat der pU in seinem Dossier keine relevanten Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht geeignet ist, keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Monotherapie gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Dulaglutid in dieser Fragestellung nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser leitet in der Fragestellung A für Patientinnen und Patienten, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, auf Basis der von ihm in Modul 4 E des Dossiers dargestellten Studie REWIND einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

2.4 Fragestellung B: Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dulaglutid (Stand zum 18.11.2019)
- bibliografische Recherche zu Dulaglutid (letzte Suche am 04.11.2019)
- Suche in Studienregistern zu Dulaglutid (letzte Suche am 05.11.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dulaglutid (letzte Suche am 14.02.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
H9X-MC-GBDE (AWARD-6 ^c)	ja	ja	nein	ja [17]	ja [18-21]	ja [22]
a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Dulaglutid bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, besteht aus der Studie H9X-MC-GBDE (nachfolgend als AWARD-6 bezeichnet). Die Studie vergleicht Dulaglutid mit Liraglutid, jeweils in Kombination mit Metformin. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

Da Liraglutid (+ Metformin) nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, erlaubt die Studie AWARD-6 auch nur für diese Teilpopulation der Fragestellung B Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid. Der pU legt dem entsprechend eine Auswertung dieser Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung aus der Studie AWARD-6 vor (siehe auch Abschnitt 2.4.1.2).

Für die Kombination von Dulaglutid mit Metformin bei Erwachsenen ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung sowie für Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) innerhalb der Fragestellung B legt der pU keine relevanten Studien vor.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
AWARD-6	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit trotz angepasster Ernährung und Bewegung unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 - vorbehandelt mit Metformin (≥ 1500 mg/Tag, stabile Dosierung während der letzten 3 Monate) - HbA1c-Wert zu Studienbeginn: $\geq 7,0$ % und $\leq 10,0$ % - ohne Niereninsuffizienz^b	Dulaglutid + Metformin (N = 299) Liraglutid + Metformin (N = 300) davon relevante Teilpopulation: Dulaglutid + Metformin (n = 20) Liraglutid + Metformin (n = 24)	Screening: 2 Wochen Behandlung: 26 Wochen Nachbeobachtung: 4 Wochen	62 Zentren in Deutschland, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Slowakei, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA 07/2012–11/2013	primär: Änderung des HbA1c-Werts zum Ausgangswert nach 26 Wochen Behandlung sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Ausschluss bei Serumkreatinin-Wert $\geq 1,5$ mg/dl (Männer) oder $\geq 1,4$ mg/dl (Frauen) oder einer Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min zu Studienbeginn HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; n: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin

Studie	Intervention	Vergleich
AWARD-6	Dulaglutid 1,5 mg s.c., einmal wöchentlich + Metformin ≥ 1500 mg ^{a, b} oral, täglich	Liraglutid 1,8 mg s.c., einmal täglich + Metformin ≥ 1500 mg ^{a, b} oral, täglich
		Liraglutid-Titrationsschema: ▪ Initiation (Woche 1): 0,6 mg/Tag Liraglutid s.c. ▪ Erhöhung (Woche 2): 1,2 mg/Tag Liraglutid s.c. ▪ final (Woche 3–26 ^c): 1,8 mg/Tag Liraglutid s.c.
Vorbehandlung: ▪ Metformin in einer stabilen Dosierung von ≥ 1500 mg/Tag für die letzten 3 Monate vor Studienbeginn		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung: ▪ andere GLP-1-Rezeptoragonisten oder DPP-4-Inhibitoren ▪ systemische Glucocorticoide > 14 Tage ^d ▪ Medikamente zur Gewichtsreduktion		
Folgebehandlung während der Nachbeobachtung: ▪ Wahl des antihyperglykämischen Behandlungsregimes durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt. Die Behandlung mit anderen GLP-1-Rezeptoragonisten und DPP-4-Inhibitoren war hiervon ausgeschlossen		
a. maximal bis zur jeweils höchsten lokal zugelassenen Dosierung; die höchste in der Studie AWARD-6 verabreichte Dosis entsprach 3000 mg/Tag		
b. erlaubte Dosisanpassungen nach Randomisierung: Absetzen oder Dosisreduktion bei erhöhtem Hypoglykämierisiko oder bei Auftreten einer in der landesspezifischen Fachinformation genannten Kontraindikation wie z. B. bei einer Niereninsuffizienz; Dosiserhöhung bei schwerer persistierender Hyperglykämie		
c. Ende der Behandlungsphase		
d. Topische, intraokulare oder intranasale Anwendungen waren erlaubt.		
DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan		

Studiencharakteristika

Die Studie AWARD-6 ist eine 2-armige, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie mit einer Behandlungsdauer von 26 Wochen. Es wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer angepassten Ernährung und Bewegung und einer mindestens 3-monatigen Vorbehandlung mit ≥ 1500 mg/Tag Metformin in unveränderter Dosierung der Blutzucker unzureichend kontrolliert war. Der Wert des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c-Wert) musste dazu zu Studienbeginn zwischen $\geq 7,0$ % und $\leq 10,0$ % liegen.

Die Studie AWARD-6 untersucht den Vergleich von Dulaglutid mit Liraglutid. In der Studie wurden insgesamt 599 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 den Behandlungen mit Dulaglutid (N = 299) oder Liraglutid (N = 300), jeweils in Kombination mit Metformin (im Folgenden Dulaglutid + Metformin bzw. Liraglutid + Metformin), randomisiert zugeteilt. Eine Stratifizierung erfolgte nach Länderzugehörigkeit und dem Ausgangs-HbA1c-Wert ($\leq 8,5$ %; $> 8,5$ %).

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

Behandlung mit der Studienmedikation

In der Studie AWARD-6 erfolgte die Behandlung mit Dulaglutid zulassungskonform [23].

Im Kontrollarm wurde die tägliche Liraglutid-Dosis im Abstand von jeweils 1 Woche von 0,6 mg über 1,2 mg für alle Patientinnen und Patienten auf die zugelassene Höchstdosierung von 1,8 mg gesteigert. Die zwingende Dosiserhöhung auf 1,8 mg für alle Patientinnen und Patienten stellt im Vergleich zu den Angaben in der Fachinformation ein forciertes Titrationsregime dar. Laut Fachinformation [24] ist eine Steigerung der täglichen Liraglutid-Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg nur als Option für einige Patientinnen und Patienten vorgesehen. Die Entscheidung darüber sollte auf dem Behandlungserfolg basieren. Eine Überprüfung des Behandlungserfolgs in der Liraglutid-Titrationsphase der Studie AWARD-6 war laut Studienunterlagen jedoch nicht vorgesehen.

Für die Patientinnen und Patienten der Studie AWARD-6 war in beiden Studienarmen zusätzlich zur Studienmedikation die Fortführung ihrer jeweiligen Metformin-Therapie in einer Dosierung von ≥ 1500 mg/Tag bis hin zur lokal zugelassenen Höchstdosierung vorgesehen. Die maximale in der Studie AWARD-6 verabreichte Metformin-Dosierung lag bei 3000 mg/Tag, was der höchsten in Deutschland zugelassenen Dosierung entspricht [25].

Im Anschluss an die Behandlung mit der Studienmedikation konnte für die Nachbeobachtungsphase das antihyperglykämische Behandlungsregime durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt gewählt werden. Die Behandlung mit anderen Glucagon-like-Peptide-1(GLP-1)-Rezeptoragonisten sowie mit Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-Inhibitoren war dabei ausgeschlossen.

Für die Fragestellung relevante Teilpopulation

In der Studie AWARD-6 wurde Liraglutid + Metformin als Vergleichstherapie zu Dulaglutid eingesetzt. Liraglutid als Vergleichstherapie kommt gemäß der Festlegung des G-BA jedoch als zweckmäßige Vergleichstherapie nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung infrage. Für die Operationalisierung einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung verweist der G-BA auf das Studienprotokoll der Studie LEADER [7].

Manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung

In die Studie AWARD-6 waren nicht ausschließlich Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen, sondern auch Patientinnen und Patienten ohne eine solche Erkrankung. Der pU betrachtete daher eine Teilpopulation aus dieser Studie.

Anders als vom G-BA angegeben orientiert sich der pU bei der Bildung der Teilpopulation nicht an dem Studienprotokoll der Studie LEADER, sondern an den Einschlusskriterien der

Langzeitstudie REWIND, in der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurden (siehe Anhang A). Eine Begründung für dieses abweichende Vorgehen legt der pU nicht vor.

Auf Grundlage der Studie REWIND schließt der pU für die Teilpopulation diejenigen Patientinnen und Patienten der Studie AWARD-6 ein, bei denen gemäß den Angaben im Prüfbogen, mindestens eines der nachfolgenden Ereignisse vor Studienbeginn aufgetreten war:

- Myokardinfarkt
- Schlaganfall
- koronare Revaskularisation
- Karotis-Revaskularisation
- arterielle Revaskularisation der unteren Extremitäten
- Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris

Die so gebildete Teilpopulation des pU umfasst insgesamt 44 Patientinnen und Patienten, davon 20 Patientinnen und Patienten im Dulaglutid + Metformin-Arm und 24 Patientinnen und Patienten im Liraglutid + Metformin-Arm.

Zusätzlich zu den vom pU herangezogenen Kriterien werden in der Studie LEADER noch weitere Kriterien für die Definition einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung genannt:

- vorausgegangene transitorische ischämische Attacke (TIA)
- > 50 % Stenose der Koronararterie, Karotis oder einer Arterie der unteren Extremitäten
- Vorgeschichte einer symptomatischen koronaren Herzerkrankung oder instabiler Angina Pectoris mit Elektrokardiogramm (EKG)-Veränderungen
- asymptomatische Herzsichämie
- chronische Herzinsuffizienz (New York Heart Association [NYHA] Klasse II-III)
- chronische Niereninsuffizienz

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde geprüft, ob in der Studie AWARD-6 Patientinnen und Patienten eingeschlossen sind, die den zusätzlich in der Studie LEADER genannten Kriterien entsprechen und somit ebenfalls in die relevante Teilpopulation aufzunehmen sind.

Die Prüfung ergab, dass zusätzlich zu den vom pU in der Teilpopulation betrachteten 44 Patientinnen und Patienten weitere 15 Patientinnen und Patienten in der Studie eine dokumentierte kardiovaskuläre Vorerkrankung aufwiesen. Bei 13 dieser 15 Patientinnen und Patienten lag zwar eine dokumentierte periphere arterielle Verschlusskrankheit und / oder eine koronare Herzerkrankung (als einzige kardiovaskuläre Vorerkrankung) vor, es war jedoch nicht zwingend die Definition einer manifesten Erkrankung (mindestens 50 % Stenose) gegeben. Es

ist somit nicht sicher davon auszugehen, dass bei diesen Patientinnen und Patienten eine manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung vorlag.

Darüber hinaus schließt der pU aus jedem Behandlungsarm der Gesamtpopulation der Studie AWARD-6 jeweils 1 Studienteilnehmer nicht in seine Teilpopulation ein, für die ausschließlich eine transitorische ischämische Attacke (und keine weitere kardiovaskuläre Vorerkrankung) dokumentiert war. Diese beiden Patientinnen oder Patienten machen innerhalb der Teilpopulation jedoch jeweils nur etwa 5 % bzw. 4 % des jeweiligen Studienarms aus.

Insgesamt hat das Vorgehen des pU daher keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Begleitende medikamentöse Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren

Die weitere Vorgabe für den Einsatz von Liraglutid als zweckmäßige Vergleichstherapie besteht darin, dass die Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung eine medikamentöse Behandlung ihrer kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten müssen.

In Tabelle 10 sind die kardiovaskulären Begleitbehandlungen der für die vorliegende Fragestellung B relevanten Teilpopulation der Studie AWARD-6 dargestellt. Die Angaben lassen darauf schließen, dass ein umfassender medikamentöser Einsatz unter Verwendung von Antihypertensiva, Lipidsenkern oder blutverdünnenden Wirkstoffen zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren gewährleistet war.

Zusammenfassung

Insgesamt ist das Vorgehen des pU zur Bildung einer Teilpopulation aus der Studie AWARD-6 für die vorliegende Fragestellung B sachgerecht.

Patientencharakteristika

Tabelle 8, Tabelle 9 und Tabelle 10 zeigen die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin

Studie Charakteristika Kategorie	Dulaglutid + Metformin N ^a = 20	Liraglutid + Metformin N ^a = 24
AWARD-6 (Teilpopulation)		
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (6)	60 (8)
Geschlecht [w / m], %	20 / 80	13 / 88
Abstammung, n (%)		
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0)	0 (0)
Asiatisch	0 (0)	0 (0)
Schwarz oder Afro-Amerikanisch	1 (5,0)	1 (4,2)
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner	0 (0)	0 (0)
Weiß	19 (95,0)	23 (95,8)
mehrere	0 (0)	0 (0)
Körpergewicht [kg], MW (SD)	98,1 (13,9)	95,9 (16,6)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	33,5 (3,7)	32,9 (4,5)
Diabetesdauer (Jahre) zu Studienbeginn, MW (SD)	9,1 (7,6)	6,9 (6,3)
HbA1c (%) zu Studienbeginn, n (%)		
HbA1c ≤ 8,5	16 (80,0)	20 (83,3)
HbA1c > 8,5	4 (20,0)	4 (16,7)
HbA1c (%) zu Studienbeginn, MW (SD)	7,9 (0,8)	7,9 (0,6)
Therapieabbruch, n (%)	1 (5,0)	2 (8,3)
Studienabbruch, n (%)	0 (0)	1 (4,2)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der für die Fragestellung B relevanten Teilpopulation		
BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Tabelle 9: Angaben zu kardiovaskulären Vorerkrankungen vor Studieneinschluss – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin

Studie Charakteristika Kategorie	Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung vor Studieneinschluss ^a n (%)	
	Dulaglutid + Metformin N ^b = 20	Liraglutid + Metformin N ^b = 24
AWARD-6 (Teilpopulation)		
Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris	4 (20,0)	2 (8,3)
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	2 (10,0)	1 (4,2)
koronare Herzkrankheit ^c	12 (60,0)	8 (33,3)
Myokardinfarkt	9 (45,0)	12 (50,0)
periphere arterielle Verschlusskrankheit ^d	3 (15,0)	4 (16,7)
Revaskularisation		
arterielle Revaskularisation der unteren Extremitäten	0 (0)	2 (8,3)
Karotis-Revaskularisation	0 (0)	2 (8,3)
koronare Revaskularisation	11 (55,0)	10 (41,7)
Schlaganfall	3 (15,0)	7 (29,2)
transitorische ischämische Attacke (TIA)	1 (5,0)	3 (12,5)
a. Pro Patientin oder Patient konnten mehrere kardiovaskuläre Vorerkrankungen dokumentiert werden. b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der für die Fragestellung B relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant c. dokumentiert bei Patientinnen oder Patienten mit einer weiteren kardiovaskulären Vorerkrankung (außer periphere arterielle Verschlusskrankheit) d. dokumentiert bei Patientinnen oder Patienten mit einer weiteren kardiovaskulären Vorerkrankung (außer koronarer Herzkrankheit) n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIA: transitorische ischämische Attacke		

Tabelle 10: Angaben zur Begleitmedikation – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin

Studie Charakteristika Kategorie	Patientinnen und Patienten mit Begleitmedikation n (%)	
	Dulaglutid + Metformin N ^a = 20	Liraglutid + Metformin N ^a = 24
AWARD-6 (Teilpopulation)		
Antihypertensiva	19 (95,0)	21 (87,5)
ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptorblocker	12 (60,0)	18 (75,0)
ACE-Inhibitoren	10 (50,0)	14 (58,3)
Angiotensin-Rezeptorblocker	2 (10,0)	5 (20,8)
Antiadrenerge Mittel	1 (5,0)	4 (16,7)
Betablocker	15 (75,0)	15 (62,5)
Kalziumkanalblocker	5 (25,0)	6 (25,0)
Diuretika	13 (65,0)	11 (45,8)
Renin-Inhibitoren	0 (0)	0 (0)
Andere	0 (0)	0 (0)
Lipidsenker	16 (80,0)	19 (79,2)
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer	16 (80,0)	17 (70,8)
Niacin	0 (0)	1 (4,2)
Fibrate	1 (5,0)	4 (16,7)
Gallensäurebinder	1 (5,0)	0 (0)
Cholesterolaufnahmememmer	1 (5,0)	0 (0)
Blutverdünnende Wirkstoffe	16 (80,0)	21 (87,5)
Aspirin	14 (70,0)	16 (66,7)
Thrombozytenaggregationshemmer	3 (15,0)	10 (41,7)
Vitamin-K-Antagonisten	1 (5,0)	2 (8,3)
Antithrombotika	0 (0)	0 (0)
Andere	0 (0)	0 (0)
Antiinflammatorische Arzneimittel	5 (25,0)	2 (8,3)
NSAR	5 (25,0)	2 (8,3)
COX-2-Inhibitoren	0 (0)	0 (0)
Andere	0 (0)	0 (0)
Kardiale Medikation	6 (30,0)	3 (12,5)
Inotrope Substanzen	0 (0)	0 (0)
Antiarrhythmika	1 (5,0)	0 (0)
Stimulanzen	1 (5,0)	1 (4,2)
Vasodilatoren (Nitrate und andere)	0 (0)	2 (8,3)
Andere	5 (25,0)	1 (4,2)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der für die Fragestellung B relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
ACE: Angiotensin-Konversionsenzym; COX-2: Cyclooxygenase-2; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSAR: Nichtsteroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation sind zwischen den beiden Studienarmen ausreichend ähnlich verteilt.

Die für die Fragestellung B relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung der Studie AWARD-6 war in der Mehrheit männlich und weiß. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 60 Jahre alt und wiesen zu Studienbeginn nach einer durchschnittlichen Diabetesdauer von etwa 9 Jahren im Dulaglutid + Metformin-Arm und etwa 7 Jahren im Liraglutid + Metformin-Arm ein Körpergewicht von etwa 98 kg bzw. 96 kg und einen mittleren HbA1c-Wert von 7,9 % auf.

Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation erhielt begleitend zur Studienmedikation Antihypertensiva (95,0 % bzw. 87,5 %), Lipidsenker (80,0 % bzw. 79,2 %) oder blutverdünnende Wirkstoffe (80,0 % bzw. 87,5 %).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
AWARD-6	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	hoch
a. fragliche Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen in der ausgewerteten Teilpopulation							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie AWARD-6 aufgrund der fraglichen Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen in der ausgewerteten Teilpopulation (siehe Abschnitt 2.8.3.4.2) als hoch eingestuft. Diese wurde anhand post hoc definierter Kriterien gebildet und führt zu einer verhältnismäßig kleinen Stichprobe, in welcher vor allem das Profil der Patientinnen und Patienten bezüglich ihrer kardiovaskulären Vorerkrankungen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufweist (siehe Tabelle 9). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Einschränkungen, die sich zusätzlich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.3.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Gesundheitszustand (visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D-VAS])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien
 - $PG < 54 \text{ mg/dl}$
 - $PG \leq 70 \text{ mg/dl}$
 - schwere Hypoglykämien
 - akute Pankreatitis (adjudizierte Ereignisse)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.8.3.4.3.2). Die Endpunkte Veränderung des HbA1c-Werts, Veränderung des Körpergewichts und Veränderung des BMI sollten für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzend dargestellt werden. Für die relevante Teilpopulation liegen jedoch für die Veränderung des Körpergewichts und die Veränderung des BMI keine Daten vor, die vorliegenden Daten für die Veränderung des HbA1c-Werts sind nicht verwertbar.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin

Studie	Endpunkte								
	Gesamtmortalität	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)	Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (PG ≤ 70 mg/dl)	Schwere Hypoglykämien	Akute Pankreatitis ^c
AWARD-6	ja	nein ^a	nein ^b	ja	ja	nein ^a	nein ^a	nein ^a	ja
a. keine verwertbaren Daten vorhanden, da in der Auswertung nur Daten bis zum Erhalt einer Notfallmedikation berücksichtigt wurden. Analysen unter Berücksichtigung aller relevanten Daten liegen nur für die Gesamtpopulation vor (siehe Abschnitt 2.8.3.4.3.2). b. keine Daten vorhanden (siehe Abschnitt 2.8.3.4.3.2) c. adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien: 1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. 3-fache Erhöhung der Serumamylase und / oder der Serumlipase und 3. CT- bzw. MRT-Ergebnisse CT: Computertomografie; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; MRT: Magnetresonanztomografie; PG: Plasmaglukose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala									

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl)	Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (PG < 54 mg/dl)	Schwere Hypoglykämien	Akute Pankreatitis ^e
AWARD-6	H	H ^a	- ^b	- ^c	H ^a	H ^{a, d}	- ^b	- ^b	- ^b	H ^a
a. hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene b. keine verwertbaren Daten vorhanden c. keine Daten vorhanden d. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung e. adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien: 1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. 3-fache Erhöhung der Serumamylase und / oder der Serumlipase und 3. CT- bzw. MRT-Ergebnisse CT: Computertomografie; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; H: hoch; MRT: Magnetresonanztomografie; PG: Plasmaglukose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala										

Für die Studie AWARD-6 liegt ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, SUEs und akute Pankreatitis wird daher als hoch eingestuft. Für Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial zusätzlich aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität, nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl und < 54 mg/dl) sowie schwere Hypoglykämien entfällt die Bewertung des endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials. Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl und PG < 54 mg/dl) sowie schwere Hypoglykämien liegen für die relevante Teilpopulation der Fragestellung B keine verwertbaren Daten vor, da die vom pU dargestellten Analysen jeweils keine Daten von Patientinnen und Patienten nach der Gabe einer Notfallmedikation enthalten. Endpunkte, die geeignet sind, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden, wurden in der Studie AWARD-6 nicht erhoben (siehe Abschnitt 2.8.3.4.3.2).

Die Einschätzung weicht von der des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen genannten Endpunkten außer Abbruch wegen UEs und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) als niedrig bewertet. Für Ergebnisse zu den Endpunkten Abbruch wegen UEs und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) bewertet der pU das Verzerrungspotenzial als hoch, da diese Endpunkte unverblindet erhoben wurden.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zur Studie REWIND-6 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs finden sich in Anhang B.1.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dulaglutid + Metformin		Liraglutid + Metformin		Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
AWARD-6 (Teilpopulation)					
Mortalität					
Gesamt mortalität	20	(0)	24	0 (0)	n. b.
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	20	14 (70,0)	24	12 (50,0)	-
SUEs	20	0 (0)	24	2 (8,3)	0,24 [0,01; 4,69]; 0,218
Abbruch wegen UEs	20	0 (0)	24	3 (12,5)	0,17 [0,01; 3,11]; 0,119
nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien					
PG ≤ 70 mg/dl		keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden ^b			
PG < 54 mg/dl		keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden ^b			
schwere Hypoglykämien		keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden ^b			
akute Pankreatitis ^c	20	0 (0)	24	0 (0)	n. b.
a. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [26]). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. b. In Modul 4 B liegen für die relevante Teilpopulation nur Auswertungen vor, in denen Hypoglykämien, die nach Gabe einer Notfallmedikation auftraten, nicht berücksichtigt wurden. Eine Notfallmedikation konnte zum einen aufgrund einer schweren, fortwährenden Hyperglykämie, zum anderen als Anschlussbehandlung nach Beendigung der Studienmedikation verabreicht werden. c. adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien: 1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. 3-fache Erhöhung der Serumamylase und / oder der Serumlipase und 3. CT- bzw. MRT-Ergebnisse CT: Computertomografie; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dulaglutid + Metformin			Liraglutid + Metformin			Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	
AWARD-6 (Teilpopulation)							
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)		keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden ^b					
HbA1c (%) (ergänzend dargestellt)		keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden ^b					
Körpergewicht (kg) (ergänzend dargestellt)		keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden					
BMI (kg/m²) (ergänzend dargestellt)		keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				keine Daten vorhanden ^c			
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. b. In Modul 4 B liegen für die relevante Teilpopulation nur Auswertungen vor, aus denen Daten, die nach Gabe einer Notfallmedikation auftraten, ausgeschlossen waren. Eine Notfallmedikation konnte zum einen aufgrund einer schweren, fortwährenden Hyperglykämie, zum anderen als Anschlussbehandlung nach Beendigung der Studienmedikation verabreicht werden. c. Die vom pU für die Endpunktkategorie erhobenen Instrumente APPADL und IW-SP werden abweichend der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Die zugehörigen Endpunkte werden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.8.3.4.3.2). APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; BMI: Body-Mass-Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; ITT: Intention to treat; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala							

Auf Basis der verfügbaren Daten können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene – und dem sich daraus ergebenden hohen Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller eingeschlossener Endpunkte (siehe Abschnitte 2.4.1.2 und 2.4.2.2) – für die relevante Teilpopulation maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamt mortalität

In der relevanten Teilpopulation der Studie AWARD-6 traten keine Todesfälle auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Liraglutid + Metformin. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Liraglutid + Metformin. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Auswertungen der EQ-5D-VAS für die relevante Teilpopulation zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid für den Endpunkt Gesundheitszustand heranzieht. Aus den Ergebnissen leitet der pU keinen Zusatznutzen für Dulaglutid ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie AWARD-6 wurde kein Endpunkt erhoben, der geeignet ist, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.3.4.3.2). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Liraglutid + Metformin. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität Ergebnisse der Fragebogen APPADL und IW-SP heranzieht. Aus den jeweiligen Ergebnissen für die relevante Teilpopulation leitet der pU keinen Zusatznutzen für Dulaglutid ab.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs und akute Pankreatitis

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und akute Pankreatitis zeigen sich in der relevanten Teilpopulation der Studie AWARD-6 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Liraglutid + Metformin. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dulaglutid im Vergleich zu Liraglutid, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ($PG \leq 70$ mg/dl und $PG < 54$ mg/dl) und schwere Hypoglykämien

Für die Endpunkte nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ($PG \leq 70$ mg/dl und $PG < 54$ mg/dl) und schwere Hypoglykämien liegen für die relevante Teilpopulation der Studie AWARD-6 jeweils keine verwertbaren Daten für einen Vergleich zwischen Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Liraglutid + Metformin, vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dulaglutid im Vergleich zu Liraglutid, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt insofern mit der Einschätzung des pU überein, als dieser aus den Ergebnissen dieser Endpunkte ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet (siehe auch Abschnitt 2.8.3.4.3.4):

- Alter (< 65 Jahre / $\geq$ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Land (Tschechische Republik / Deutschland / Ungarn / Mexiko / Polen / Rumänien / Slowakei / Spanien / Vereinigte Staaten von Amerika und Puerto Rico)

Die Subgruppenmerkmale waren für die Gesamtpopulation der Studie AWARD-6 für den Endpunkt HbA1c-Wert a priori definiert.

Interaktionstests werden nur dann durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die vorliegende Fragestellung wurde gemäß der oben beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [27].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin

Endpunktkategorie Endpunkt	Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	0 % vs. 0 % RR: n. b.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
EQ-5D-VAS	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	0 % vs. 8,3 % RR: 0,24 [0,01; 4,69] p = 0,218	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 12,5 % RR: 0,17 [0,01; 3,11] p = 0,119	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl)	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere Hypoglykämien	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
akute Pankreatitis	0 % vs. 0 % RR: n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o) EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechnet; PG: Plasmaglukose; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

Für Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung liegen keine relevanten Daten vor.

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bei Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Liraglutid + Metformin bei Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung

Positive Effekte	Negative Effekte
-	-

Insgesamt verbleiben aus der Bewertung weder positive noch negative Effekte von Dulaglutid im Vergleich zu Liraglutid.

Zusammenfassend ist somit für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, ein Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin gegenüber Liraglutid + Metformin nicht belegt.

Für Dulaglutid in Kombination mit Metformin bei Erwachsenen ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung ist ein Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mangels relevanter Daten nicht belegt. Für Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Antidiabetikum (außer Metformin und Insulin) ist ein Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mangels relevanter Daten nicht belegt.

Dies stimmt für Dulaglutid in Kombination mit Metformin bei Erwachsenen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Studie AWARD-6) mit der Einschätzung des pU überein. Zusätzlich leitet der pU auf Basis der von ihm in Modul 4 E des Dossiers dargestellten Studie REWIND für die Patientengruppe mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

2.5 Fragestellung C: Dulaglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dulaglutid (Stand zum 18.11.2019)
- bibliografische Recherche zu Dulaglutid (letzte Suche am 04.11.2019)
- Suche in Studienregistern zu Dulaglutid (letzte Suche am 05.11.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dulaglutid (letzte Suche am 14.02.2020)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab für Fragestellung C (Dulaglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln [außer Insulin]) keine RCT zum direkten Vergleich von Dulaglutid mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

Der pU gibt jedoch an, dass für die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation relevante Ergebnisse aus der in Modul 4 E dargestellten Studie REWIND entnommen werden könnten. Diese Einschätzung ist nicht adäquat. Die Studie REWIND ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der vorliegenden Fragestellung nicht relevant. Dies ist insbesondere darin begründet, dass die Studie REWIND keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt (siehe Angaben zur Studie REWIND in Anhang A).

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Dulaglutid in der Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, hat der pU in seinem Dossier keine relevanten Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Dulaglutid in dieser Fragestellung nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser leitet für Patientinnen und Patienten in der Fragestellung C, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, auf Basis der von ihm in Modul 4 E des Dossiers dargestellten Studie REWIND einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

2.6 Fragestellung D: Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dulaglutid (Stand zum 18.11.2019)
- bibliografische Recherche zu Dulaglutid (letzte Suche am 04.11.2019)
- Suche in Studienregistern zu Dulaglutid (letzte Suche am 05.11.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dulaglutid (letzte Suche am 14.02.2020)

Durch die Überprüfung wurde die zusätzlich relevante Studie AWARD-4 identifiziert. Der pU schließt diese Studie jedoch aus. Er begründet dies damit, dass er bei der Studienselektion nur solche Studien auswählt, die noch nicht in der Erstbewertung von Dulaglutid [28] vollständig vom G-BA bewertet wurden (siehe Abschnitt 2.8.5.2). Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Das Dossier des pU ist daher bezogen auf Fragestellung D inhaltlich unvollständig.

2.6.1.1 Eingeschlossene Studien

Dulaglutid in Kombination mit einem kurz wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)

Zur Kombination von Dulaglutid mit einem kurz wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) sind die in der Tabelle 18 aufgelisteten Studien relevant.

Tabelle 18: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels	Gesponserte Studie ^a	Studie Dritter	Studienbericht	Register-einträge ^b	Publikation und sonstige Quellen ^c
	(ja / nein)	(ja / nein)	(ja / nein)	(ja / nein [Zitat])	(ja / nein [Zitat])	(ja / nein [Zitat])
H9X-MC-GBDX (AWARD-7) ^d	ja	ja	nein	ja [29]	ja [30-33]	ja [34,35]
H9X-MC-GBDD (AWARD-4) ^{d, e}	ja	ja	nein	ja [36]	ja [37-40]	ja [28,41-44]
a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. e. Die Angaben zur Studienkategorie wurden der Erstbewertung von Dulaglutid [28] entnommen. RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Dulaglutid bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren besteht aus den Studien H9X-MC-GBDX (nachfolgend als AWARD-7 bezeichnet) und H9X-MC-GBDD (nachfolgend als AWARD-4 bezeichnet).

Der Studienpool stimmt mit dem des pU nicht überein, da der pU ausschließlich die Studie AWARD-7 in seine Bewertung einschließt. Die Studie AWARD-4 schließt der pU mit der Begründung aus, dass diese bereits in der Erstbewertung von Dulaglutid [28] vollständig vom G-BA bewertet wurde (siehe Abschnitt 2.8.5.2).

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Für die Ableitung des Zusatznutzens von Dulaglutid sind die Ergebnisse sämtlicher für die vorliegende Fragestellung relevanter Studien einzubeziehen und bei Vorliegen mehrerer Studien zudem eine metaanalytische Auswertung zu erwägen. Dies ist unabhängig davon, ob eine Studie bereits in einer frühen Nutzenbewertung durch den G-BA bewertet worden ist. Das Dossier des pU ist daher bezogen auf Fragestellung D inhaltlich unvollständig.

Trotz dieser inhaltlichen Unvollständigkeit ist es sachgerecht, die vom pU im Dossier vorgelegte Studie AWARD-7 ohne metaanalytische Zusammenfassung mit der Studie AWARD-4 zu bewerten. Denn in der Studie AWARD-7 wurde im Gegensatz zur Studie AWARD-4 nur eine Population mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz untersucht, bei der ein Blutzuckerzielwert oberhalb des normnahen Bereichs angestrebt wurde (siehe Abschnitt

2.6.1.2). Daraus ergibt sich u. a. ein deutlich geringeres Hypoglykämierisiko im Vergleich zur Studie AWARD-4. Dem entsprechend können aus der Studie AWARD-7 auch nur für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz bei denen keine Normoglykämie angestrebt wird, Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid getroffen werden.

Dulaglutid in Kombination mit einem lang wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)

Zur Kombination von Dulaglutid mit einem lang wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) wurden keine relevanten Studien identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

2.6.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 19 und Tabelle 20 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
AWARD-7	RCT, offen ^b , parallel	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 und moderater oder schwerer CKD ^c , ▪ Gruppe A^d: ▫ vorbehandelt mit Insulin + OAD und / oder Pramlintid und ▫ HbA1c zu Screening (Woche -13): $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,5\%$ ▪ Gruppe B^e: ▫ vorbehandelt nur mit Insulin und ▫ HbA1c zu Screening (Woche -3): $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,5\%$	Dulaglutid, 0,75 mg/Woche + Insulin lispro (N = 190) ^f Dulaglutid, 1,5 mg/Woche + Insulin lispro (N = 193) Insulin glargin + Insulin lispro (N = 194)	Screening / Lead-in: 3 oder 13 Wochen ^g Behandlung ^h : 52 Wochen Nachbeobachtung: 4 Wochen	99 Zentren in Brasilien, Mexiko, Polen, Rumänien, Spanien, Südafrika, Ukraine, Ungarn und USA 08/2012–12/2016	primär: Veränderung des HbA1c-Werts nach 26 Wochen sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Verblindung der Prüfarzte und Patienten nur bezüglich der Dulaglutid-Dosierung c. Patientinnen und Patienten mit vermuteter diabetischer Nierenerkrankung (mit oder ohne hypertensiver Nephrosklerose) und mit diagnostizierter moderater oder schwerer CKD (entspricht einer CKD Stadium 3 und 4, definiert über eine eGFR von < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m²). d. Gruppe A durchlief in der Phase bis zur Randomisierung eine Lead-in-Phase von 13 Wochen (Woche -13 bis Woche 0), in der zu Woche -12 alle OAD $\pm$ Pramlintid abgesetzt wurden. Die Basisinsulindosierung sollte innerhalb der weiteren Lead-in-Phase optimiert werden. Zu Woche -1 musste der HbA1c-Wert weiterhin bei $\geq 7,5\%$ liegen, damit die Patientinnen und Patienten zur Randomisierung zugelassen wurden. e. Gruppe B durchlief für die Phase bis zur Randomisierung eine Lead-in-Phase von 3 Wochen (Woche -3 bis Woche 0), in der das Insulinregime stabil bleiben sollte. f. Der Arm ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. g. abhängig von der antidiabetischen Behandlung (Gruppe A oder B) zum Zeitpunkt des Screenings h. Ab dem Zeitpunkt der Randomisierung wurde nicht mehr zwischen Gruppe A oder B unterschieden. CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OAD: Orale Antidiabetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 20: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
AWARD-7	Dulaglutid 1,5 mg s.c., 1-mal wöchentlich am gleichen Wochentag und zur gleichen Zeit ^a + Insulin lispro s.c., 3-mal täglich prandial	Insulin glargin s.c., 1-mal täglich vor dem Schlafengehen + Insulin lispro s.c., 3-mal täglich prandial
Vorbehandlung ▪ Insulin + OAD und / oder Pramlintid (Gruppe A) oder ▪ nur Insulin in stabiler Dosierung^b für mindestens 4 Wochen vor Screening (Gruppe B)		
Lead-in-Phase ▪ Gruppe A (13 Wochen): Absetzen von OAD ± Pramlintid und Optimierung des Insulinregimes durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt unter Berücksichtigung der Empfehlungen der NFK KDOQI-Leitlinie ▪ Gruppe B (3 Wochen): keine Änderung des bestehenden Insulinregimes		
Algorithmus für die Umstellung der Insulingabe vor Randomisierung auf die Studienbehandlung		
Insulin glargin		
Insulingabe bei Randomisierung	Initiale Behandlungsdosis von Insulin glargin (1-mal täglich)	
1-mal täglich NPH, lente, glargin oder detemir	gleiche Anzahl an Insulineinheiten	
2-mal täglich NPH oder lente	Reduktion der Dosis um 20–30 % gemäß der Zulassung von Insulin glargin	
1-mal täglich Mischinsulin (Humulin 70/30, NovoLog Mix 70/30, Humalog Mix 75/25 oder Novolin 70/30)	Berechnung der verabreichten Gesamtmenge an Basalinsulin und Gabe der gleichen Anzahl an Einheiten	
2-mal täglich Mischinsulin (Humulin 70/30, NovoLog Mix 70/30, Humalog Mix 75/25 oder Novolin 70/30)	Berechnung der verabreichten Gesamtmenge an Basalinsulin und Reduktion der Dosis um 20–30 % gemäß der Zulassung von Insulin glargin	
Insulin lispro		
Insulingabe bei Randomisierung	Initiale Behandlungsdosis von Insulin lispro (prandial)	
kein vorheriges kurz- oder schnell wirksames Insulin	3 Insulineinheiten zu den Mahlzeiten	
reguläres Humaninsulin oder schnell wirksame Insulinanaloga zu den Mahlzeiten	gleiche Anzahl täglicher Einheiten und Aufteilung nach Anzahl der Mahlzeiten	
Mischinsulin	Berechnung der Gesamtmenge an kurz-wirksamen Insulin und Aufteilung nach Anzahl der Mahlzeiten	

Tabelle 20: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Zielwertbasierte Titration für Insulin glargin und Insulin lispro während der Studie^e		
Titrationsschema für Insulin glargin		
	Nüchternplasmaglukose (Mittelwert von 3 Tagen) [mg/dl]	Dosisanpassung von Insulin glargin [Einheiten]
	< 79	–4
	80–99	–2
	100–150	keine Änderung
	151–170	+2
	171–190	+3
	191–210	+4
	> 210	+5
Titrationsschema für Insulin lispro ^d		
	Plasmaglukose (Mittelwert von 3 Tagen ^e) [mg/dl]	Dosisanpassung von Insulin lispro [Einheiten]
	< 89	–2
	90–119	–1
	120–180	keine Änderung
	181–200	+1
	201–220	+2
	> 220	+3
Begleitende Maßnahmen		
▪ Während der Lead-in-Phase erfolgte eine Schulung (durch qualifiziertes medizinisches Personal) hinsichtlich Ernährung und körperlicher Bewegung, der Messung und Aufzeichnung der Plasmaglukosewerte, Injektionstechniken der Studienmedikation, des Umgangs mit Hypo- und Hyperglykämien, der Dokumentation von Körpergewicht und Blutdruckwerten sowie der Verwendung des Studientagebuchs. ▪ Patientinnen und Patienten wurden dazu angehalten, sich über den gesamten Studienverlauf an die entsprechenden Empfehlungen der Prüferin bzw. des Prüfers zu halten.		
Begleitbehandlung		
ACE-Hemmer und / oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonist ^f		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung		
▪ andere Insuline als Insulin glargin und Insulin lispro ▪ OAD (außer als Notfallmedikation) und Pramlintid ▪ andere GLP-1-Rezeptoragonisten (Exenatid, Liraglutid), DPP-4-Inhibitoren, Metformin ▪ systemische Glucocorticoide > 14 Tage^g ▪ Medikamente zur Gewichtsreduktion ▪ folgende Medikamente sollten vermieden werden: ▫ Medikamente, die das Serumkreatinin verändern oder die eGFR reduzieren^h ▫ Medikamente mit nephrotoxischen Nebenwirkungen ▫ NSAR und COX-2 Inhibitorenⁱ		

Tabelle 20: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Die Dosierung für Dulaglutid konnte im Studienverlauf nicht verändert / angepasst werden. b. keine Änderung um mehr als 10 % in beide Richtungen c. Dosierungsanpassungen für Insulin glargin und Insulin lispro mussten mindestens 1-mal pro Woche und konnten bis zu alle 3 Tage durchgeführt werden. d. Die Titration der Dosis von Insulin lispro erfolgte anhand der Plasmaglukosewerte, ausgerichtet am Mittelwert der Plasmaglukose der letzten 3 Tage. Die Anpassung für eine Mahlzeit (z. B. Frühstück) erfolgte dabei anhand der vorangegangenen 3-Tages-Mittelwerte der jeweils nachfolgenden Mahlzeit des Tages (z. B. vor dem Mittagessen) bzw. für das Abendessen in Abhängigkeit vom vorausgehenden 3-Tages-Mittelwert der Plasmaglukose vor dem Schlafengehen. e. durchschnittlicher Plasmaglukosewert vor dem Mittagessen, vor dem Abendessen oder vor dem Schlafengehen f. Zum Zeitpunkt des Screenings sollte die Patientin oder der Patient einen ACE-Hemmer und / oder einen Angiotensin-Rezeptorantagonist in der maximal angeratenen Dosierung von einer Ärztin bzw. von einem Arzt erhalten haben. Die Dosierung sollte seit mindestens 1 Monat vor dem Screening stabil sein und voraussichtlich nicht während der Studie angepasst werden müssen. Auch bei Intoleranz gegenüber diesen Medikamenten war eine Studienteilnahme erlaubt. g. Topische, intraokulare, intranasale, intrarektale oder inhalative Anwendungen waren erlaubt. h. außer sie waren für die Patientin oder den Patienten unerlässlich i. stattdessen sollte eine Umstellung auf Paracetamol erfolgen ACE: Angiotensin-Konversionsenzym; COX-2: Cyclooxygenase-2; DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; NFK KDOQI: National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; NPH: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; OAD: Orale Antidiabetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan	

Studiencharakteristika

Die Studie AWARD-7 ist eine 3-armige, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase-III-Studie mit einer Behandlungsdauer von 26 (primäre Behandlungsphase) bzw. 52 Wochen (verlängerte Behandlungsphase) und untersucht den Vergleich einer Kombinationstherapie von Dulaglutid und Insulin lispro mit einer Kombinationstherapie von Insulin glargin und Insulin lispro.

In die Studie wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4) gemäß Leitlinie der National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK KDOQI) [45] eingeschlossen. Die Stadien waren dabei definiert als eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von ≥ 15 bis < 60 ml/min/1,73 m².

In Abhängigkeit von ihrer Vorbehandlung wurden die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings in 2 Gruppen eingeteilt und durchliefen verschieden lange Lead-in-Phasen bis zur Randomisierung:

- Gruppe A: Mit Insulin und einem oralen Antidiabetikum und / oder Pramlintid vorbehandelte Patientinnen und Patienten durchliefen eine 13-wöchige Lead-in-Phase, wenn ihr HbA1c-Wert bei der 1. Visite (Woche -13, Screening Visite) zwischen $\geq 7,5$ %

und $\leq 10,5$ % lag. Bei diesen Patientinnen und Patienten wurden bei der Visite 1A (Woche -12) die oralen Antidiabetika und Pramlintid abgesetzt und das zu Beginn der Lead-in-Phase bestehende Insulinregimen gemäß den Vorgaben der NFK KDOQI 2007 durch die Prüfarzte optimiert. Die Patientinnen und Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn ihr HbA1c-Wert bei der 2. Visite (Woche -1) weiterhin $\geq 7,5$ % betrug. Diese Optimierungsphase im Vorlauf zur Studie ist relevant, um sicher zu stellen, dass der Behandlungseffekt in der Studie nicht allein durch eine Insulinanpassung hätte erreicht werden können.

- Gruppe B: Patientinnen und Patienten, die mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn ein stabiles Insulinregime (keine Änderung der täglichen Gesamtdosis um mehr als 10 %) erhalten hatten, durchliefen eine 3-wöchige Lead-in-Phase und wurden in die Studie eingeschlossen, wenn ihr HbA1c-Wert bei der 1. Visite (Woche -3, Screening Visite) zwischen $\geq 7,5$ % und $\leq 10,5$ % lag. Während dieser Phase wurde erwartet, dass das Insulinregime und die Dosis stabil bleiben.

Zudem erfolgte zu Beginn der Lead-in-Phase zusätzlich eine Beratung (durch qualifiziertes medizinisches Personal) hinsichtlich Ernährung und körperlicher Bewegung, der Messung und Aufzeichnung der Plasmaglukosewerte, zu Injektionstechniken der Studienmedikation, des Umgangs mit Hypo- und Hyperglykämien, der Dokumentation von Körpergewicht und Blutdruckwerten sowie der Verwendung des Studientagebuchs. Die Patientinnen und Patienten wurden dazu angehalten, sich über den gesamten Studienverlauf an die entsprechenden Empfehlungen zu halten. Jeder Patientin oder jedem Patienten wurde zudem jeweils ein Gerät zur Messung der Blutglukose und zur Messung des Blutdrucks zur Verfügung gestellt und die Patientinnen und Patienten wurden im Umgang mit diesen Geräten geschult.

Nach der Randomisierung (Tag 0) wurde nicht mehr zwischen Gruppe A und B unterschieden und die Patientinnen und Patienten wurden auf die Studienmedikationen umgestellt (siehe unten).

Zu Studienbeginn wurden 577 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1:1 auf die Studienarme Dulaglutid 0,75 mg/Woche (N = 190), Dulaglutid 1,5 mg/Woche (N = 193) und Insulin glargin (N = 194), jeweils in Kombination mit Insulin lispro randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte nach Schweregrad der chronischen Nierenerkrankung (Stadium 3a, 3b oder 4), Makroalbuminurie (ja / nein) und der Region, wobei die Merkmale Makroalbuminurie und Region zum Merkmal „Makroalbuminurie-Region“ zusammengefasst wurden um ein einzelnes Stratifizierungsmerkmal zu bilden.

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

Behandlung mit der Studienmedikation

In der Studie AWARD-7 erfolgte die Behandlung mit Dulaglutid (1,5 mg/Woche), Insulin glargin und Insulin lispro gemäß der jeweiligen Fachinformation [23,46,47]. Der Studienarm

Dulaglutid 0,75 mg/Woche ist für die Bewertung nicht relevant, da Dulaglutid in dieser Dosierung nur in der Monotherapie oder als Anfangsdosierung in der Kombinationstherapie bei möglicherweise gefährdeten Personen zugelassen ist [23]. Der Studienarm wird daher im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Zu Studienbeginn wurden die Patientinnen und Patienten auf die jeweilige Studienmedikation umgestellt (siehe Tabelle 20). Im Interventionsarm wurde das vorherige Insulinregime abgesetzt und eine Behandlung mit Dulaglutid und Insulin lispro begonnen. Die initiale Dosierung von Insulin lispro wurde entsprechend der Insulindosis vor Randomisierung gemäß eines vorgegebenen Algorithmus zu Studienbeginn angepasst (siehe Tabelle 20). Dulaglutid sollte dabei 1-mal wöchentlich zur gleichen Tageszeit und am gleichen Wochentag injiziert werden. Eine Titration der Dulaglutid-Dosis erfolgte nicht. Im Kontrollarm wurden die Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Vorbehandlung bei Randomisierung gemäß eines vorgegebenen Algorithmus auf initiale Dosierungen für Insulin glargin und Insulin lispro umgestellt (siehe Tabelle 20). Insulin lispro wurde in beiden Studienarmen 3-mal täglich zu den Mahlzeiten verabreicht. Das in der Studie verabreichte Therapieregime im Kontrollarm entsprach somit einer intensivierten konventionellen Therapie (ICT).

Während der Studie wurde sowohl die Dosis von Insulin glargin im Kontrollarm, als auch die Dosis des prandial verabreichten Insulin lispro in beiden Studienarmen anhand des Mittelwerts der Nüchternplasmaglukosewerte von 3 Tagen titriert (siehe Tabelle 20). Die Patientinnen und Patienten sollten dabei die Plasmaglukosewerte vor dem Frühstück (zur Titration von Insulin glargin), vor dem Mittagessen, vor dem Abendessen und vor dem Schlafengehen an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor den Visiten messen. Die Dosisanpassungen mussten mindestens 1-mal pro Woche stattfinden, konnten jedoch bis zu alle 3 Tage durchgeführt werden. Die Therapieziele wurden dabei nicht patientenindividuell festgelegt, sondern es sollte ein durchschnittlicher Glukosewert von < 154 mg/dl erreicht werden. Hierzu wurde Insulin glargin auf einen einheitlichen Nüchternplasmaglukosewert von 100 bis 150 mg/dl und Insulin lispro auf einen einheitlichen Plasmaglukosewert von 120 bis 180 mg/dl titriert.

Der in der Studie AWARD-7 angestrebten Zielwert von < 154 mg/dl (8,6 mmol/l) bzw. HbA1c $< 7\%$ entspricht dem von der NFK KDOQI-Leitlinie Diabetes und chronische Nierenerkrankung als Orientierungshilfe empfohlenen Zielwert [45] und liegt über dem Intervall von 100 bis 125 mg/dl, den die Nationale VersorgungsLeitlinie zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 als Orientierungsgröße empfiehlt [48].

Nach Abbruch oder Beendigung der Studienmedikation konnte für die Nachbeobachtungsphase das antihyperglykämische Behandlungsregime durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt gewählt werden. Die Behandlung mit anderen GLP-1-Rezeptoragonisten sowie mit DPP-4-Inhibitoren war dabei ausgeschlossen.

Patientencharakteristika

Tabelle 21 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Dulaglutid + Insulin lispro N ^a = 183	Insulin glargin + Insulin lispro N ^a = 186
AWARD-7		
Alter [Jahre], MW (SD)	65 (9)	64 (8)
Geschlecht [w / m], %	45 / 55	53 / 47
Abstammung, n (%)		
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	10 (6)	18 (10)
Asiatisch	7 (4)	5 (3)
Schwarz oder Afro-Amerikanisch	23 (13)	25 (14)
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner	0 (0)	1 (1)
Weiß	131 (73)	130 (70)
mehrere	9 (5)	6 (3)
Körpergewicht [kg], MW (SD)	88,0 (16,2)	88,1 (18,2)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	32,0 (4,8)	32,5 (5,3)
Diabetesdauer (Jahre) zu Baseline ^b , MW (SD)	17,7 (8,8)	18,6 (8,8)
Dauer der chronischen Nierenerkrankung Stadium ≥ 3 (Jahre) zu Baseline ^b , MW (SD)	4,2 (5,7)	3,5 (4,0)
eGFR (CKD-EPI) zu Baseline ^c (ml/min/1,73 m ²), n (%)		
Baseline eGFR ≥ 90	0 (0)	0 (0)
60 ≤ Baseline eGFR < 90	8 (4)	13 (7)
45 ≤ Baseline eGFR < 60	51 (28)	50 (27)
30 ≤ Baseline eGFR < 45	70 (38)	64 (34)
15 ≤ Baseline eGFR < 30	52 (28)	58 (31)
Baseline eGFR < 15	2 (1)	1 (1)
eGFR (CKD-EPI) zu Baseline ^c (ml/min/1,73 m ²), MW (SD)	38,0 (13,3)	38,5 (13,0)
UACR ^d zu Baseline ^c (g/kg), n (%)		
UACR < 30	30 (16)	47 (25)
30 ≤ UACR ≤ 300	73 (40)	55 (30)
UACR > 300	80 (44)	84 (45)
UACR zu Baseline ^c (g/kg), MW (SD)	756,5 (1294,7)	891,6 (1501,3)
HbA1c (%) zu Baseline ^b , n (%)		
HbA1c ≤ 8,5	91 (50)	109 (59)
HbA1c > 8,5	92 (50)	77 (41)
HbA1c zu Baseline ^b (%), MW (SD)	8,6 (0,9)	8,6 (1,0)
Tägliche Gesamtinsulindosis (Einheiten/kg/Tag), MW (SD)	0,7 (0,3)	0,7 (0,3)
Vorangegangene kardiovaskuläre Erkrankung ^e , n (%)		
ja	73 (40)	70 (38)
nein	110 (60)	116 (62)
Therapieabbruch, n (%)	54 (28)	28 (14)
Studienabbruch, n (%)	36 (19)	31 (16)

Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Dulaglutid + Insulin lispro N ^a = 183	Insulin glargin + Insulin lispro N ^a = 186
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. Wert zu Visite 3 c. Mittelwert von Visite 2 und 3 d. UACR < 30: Normalalbuminurie; 30 ≤ UACR ≤ 300: Mikroalbuminurie; UACR > 300: Makroalbuminurie e. definiert als mindestens eines der folgenden Ereignisse: Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris oder wegen Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder TIA, periphere arterielle Verschlusskrankheit, arterielle Revaskularisation der unteren Extremitäten oder der Karotisarterien oder dokumentierte koronare Herzkrankheit BMI: Body-Mass-Index; CKD: chronische Nierenerkrankung; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TIA: transitorische ischämische Attacke; UACR: urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den einzelnen Studienarmen weitgehend ausbalanciert.

Die Patientinnen und Patienten beider Studienarme waren im Mittel 65 Jahre alt. Männer und Frauen wurden zu annähernd gleichen Teilen eingeschlossen. Der HbA1c-Wert lag in beiden Studienarmen zu Studienbeginn im Mittel bei 8,6 %. Im Interventionsarm haben mit 28 % doppelt so viele Patientinnen und Patienten die Studienmedikation abgebrochen als im Vergleichsarm (14 %). Die Zahl der Patientinnen und Patienten, die die Studie abgebrochen haben, betrug 19 % im Interventionsarm und 16 % im Vergleichsarm.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 22 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 22: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro

Studie	Verblindung						
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
AWARD-7	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie AWARD-7 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.6.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.5.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium (end stage renal disease [ESRD])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - Abbruch wegen UEs
 - nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien
 - $PG < 54 \text{ mg/dl}$
 - $PG \leq 70 \text{ mg/dl}$
 - schwere Hypoglykämien
 - akute Pankreatitis (adjudizierte Ereignisse)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 D) weitere Endpunkte heranzieht. Der Endpunkt Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium wird abweichend vom pU der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Der vom pU herangezogene Endpunkt Veränderung des HbA1c-Werts sowie die Endpunkte Veränderung des Körpergewichts und Veränderung des BMI werden ergänzend dargestellt. Eine Erläuterung zum Einschluss von Endpunkten ist Abschnitt 2.8.5.4.3 zu entnehmen.

Tabelle 23 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 23: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Akute Pankreatitis ^a	Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)	Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl)	Schwere Hypoglykämien	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^b
AWARD-7	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien: 1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. 3-fache Erhöhung der oberen Normalwertgrenze der Serumamylase und / oder der Serumlipase und 3. Nachweis mittels CT bzw. MRT b. betrachtet werden folgende Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)“, „Diarrhoe (PT, UE)“, „Übelkeit (PT, UE)“ und „Erbrechen (PT, UE)“ c. Der pU legt zu dieser Endpunktkategorie keine Daten vor. CT: Computertomografie; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MRT: Magnetresonanztomografie; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis										

2.6.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 24 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 24: Endpunkübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität	Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Akute Pankreatitis ^a	Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)	Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl)	Schwere Hypoglykämie	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^b
AWARD-7	N	H ^c	H ^c	— ^d	H ^c	H ^e	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^{c, e}
a. adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien: 1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. 3-fache Erhöhung der oberen Normalwertgrenze der Serumamylase und / oder der Serumlipase und 3. Nachweis mittels CT bzw. MRT b. Die Bezeichnung fasst folgende Endpunkte (kodiert nach MedDRA) zusammen: „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)“, „Diarrhoe (PT, UE)“, „Übelkeit (PT, UE)“ und „Erbrechen (PT, UE)“. c. hoher (> 10 %) bzw. unklarer Anteil unvollständiger Beobachtungen d. Der pU legt zu dieser Endpunktkategorie keine Daten vor. e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Abbruch CT: Computertomografie; H: hoch; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis											

Für die Studie AWARD-7 wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller eingeschlossenen Endpunkte als hoch eingestuft. Bis auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen bzw. unklaren Anteils unvollständiger Beobachtungen. Für die Ergebnisse des Endpunkts Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse [System Organ Class, SOC], inklusive der zugehörigen bevorzugten Bezeichnungen [Preferred Terms, PTs] Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen) liegt zusätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung vor. Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs stellt die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung den alleinigen Grund für die Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials dar.

Diese Einschätzung weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte bis auf Abbruch wegen UEs als niedrig einstuft. Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs schätzt der pU das Verzerrungspotenzial aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung

ebenfalls als hoch ein. Den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, inklusive der PTs Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen) hat der pU nicht betrachtet und somit das Verzerrungspotenzial nicht eingeschätzt. Zudem ordnet der pU den Endpunkt Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zu. Abweichend vom pU wird dieser Endpunkt in der vorliegenden Bewertung der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Eine ausführliche Kommentierung des Verzerrungspotenzials ist dem Abschnitt 2.8.5.4.2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.6.2.3 Ergebnisse

Tabelle 25 und Tabelle 26 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Dulaglutid mit Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro, bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs finden sich im Anhang C.2.

Tabelle 25: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dulaglutid + Insulin lispro		Insulin glargin + Insulin lispro		Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
AWARD-7					
Mortalität					
Gesamtmortalität	192	3 (1,6)	194	6 (3,1)	0,50 [0,12; 2,04]; 0,324
Morbidität					
Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) ^b	192	20 (10,4)	194	27 (13,9)	0,75 [0,43; 1,29]; 0,299 ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt nicht erhoben					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	192	172 (89,6)	194	160 (82,5)	–
SUEs	192	41 (21,4)	194	56 (28,9)	0,74 [0,52; 1,06]; 0,098
Abbruch wegen UEs	192	22 (11,5) ^d	194	7 (3,6)	3,32 [1,45; 7,62]; 0,002

Tabelle 25: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dulaglutid + Insulin lispro		Insulin glargin + Insulin lispro		Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	192	89 (46,4)	194	46 (23,7)	1,97 [1,47; 2,64]; < 0,001
Diarrhö (PT, UE)	192	33 (17,2)	194	14 (7,2)	2,39 [1,32; 4,30]; 0,003
Übelkeit (PT, UE)	192	38 (19,8)	194	9 (4,6)	4,26 [2,12; 8,53]; < 0,001
Erbrechen (PT, UE)	192	26 (13,5)	194	9 (4,6)	2,93 [1,41; 6,05]; 0,002
nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien					
PG < 54 mg/dl	190 ^e	58 (30,5)	194	80 (41,2)	0,74 [0,56; 0,97] ^c ; 0,029 ^c
PG ≤ 70 mg/dl	190 ^e	88 (46,3)	194	124 (63,9)	0,72 [0,60; 0,87] ^c ; < 0,001 ^c
schwere Hypoglykämien ^f	190 ^e	0 (0)	194	12 (6,2)	0,04 [0,00; 0,68] ^c ; < 0,001 ^c
akute Pankreatitis ^g	192	2 (1,0)	194	1 (0,5)	1,98 [0,20; 19,10] ^h ; 0,601 ^c
a. RR, 95 %-KI und p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach CKD-Kategorie zu Studienbeginn b. beinhaltet folgende Ereignisse: chronische Nierenerkrankung Stadium V, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder eGFR < 15 ml/min/1,73 m² c. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [26])). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. d. 1 Ereignis „plötzlicher Tod“ enthalten e. Für 2 Patienten im Dulaglutid-Behandlungsarm, die am Tag des Studienbeginns aus der Studie ausschieden, lagen keine Daten zu Hypoglykämien nach Studienbeginn vor. Sie wurden analog zum Studienbericht aus der Analyse zu Hypoglykämien ausgeschlossen. f. Die vorliegende Analyse des Endpunkts berücksichtigt keine Ereignisse, die nach der Gabe einer Notfallmedikation bzw. nach der Beendigung der Studienmedikation auftraten. Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass dies maximal auf 1 Patientin bzw. Patienten im Dulaglutid-Arm zutrifft (siehe Abschnitt 2.8.5.4.3.2).“ g. Es handelt sich um adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien: 1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. ≥ 3-fache Erhöhung der oberen Normalwertgrenze der Serumamylase und / oder der Serumlipase und 3. Nachweis mittels CT bzw. MRT. h. Peto-OR als Schätzer für das RR CKD: chronische Nierenerkrankung; CT: Computertomografie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 26: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte:HbA1c, Körpergewicht und BMI) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Dulaglutid + Insulin lispro			Insulin glargin + Insulin lispro			Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^b	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
AWARD-7							
Morbidität							
HbA1c [%] (ergänzend dargestellt)	k. A.	8,60 (0,85)	−0,92 (0,12)	k. A.	8,56 (0,97)	−0,87 (0,12)	−0,05 [−0,28; 0,17]; k. A. ^c
Körpergewicht [kg] (ergänzend dargestellt)	k. A.	88,1 (16,01)	−2,27 (0,44) ^d	k. A.	88,2 (18,49)	1,34 (0,43) ^d	−3,61 [−4,67; −2,55]; < 0,001 ^d
BMI (kg/m ²)	k. A.	32,1 (4,84)	−0,82 (0,16) ^e	k. A.	32,4 (5,33)	0,54 (0,15) ^e	−1,37 [−1,75; −0,98]; < 0,001 ^e
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der mITT-Population adjustiert für Behandlung, Visite, Makroalbuminurie-Region, Schweregrad chronische Nierenerkrankung zu Studienbeginn, HbA1c-Wert und logarithmierter eGFR-Wert zu Studienbeginn, sowie für Interaktionsterm für Behandlung und Visite c. 1-seitiger p-Wert beruht auf Tree-Gatekeeping-Methode zur Adjustierung für multiples Testen (p = 0,314) d. MMRM-Auswertung der Safety-Population; zusätzlich adjustiert für Körpergewicht zu Studienbeginn e. MMRM-Auswertung der Safety-Population; zusätzlich adjustiert für BMI zu Studienbeginn eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD Mittelwertdifferenz; mITT: Modifizierte Intention to treat; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

Auf Basis der verfügbaren Daten können aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für alle Endpunkte Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ableitet.

Mortalität

Gesamt mortalität

In beiden Behandlungsarmen traten nur wenige Todesfälle auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Morbidität

Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD)

Für den Endpunkt Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen im Dossier keine Daten vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser im Dossier für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Aussagen zum Zusatznutzen trifft.

Nebenwirkungen

SUEs und akute Pankreatitis

Für die Endpunkte SUEs und akute Pankreatitis zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro. Die Ereignisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs sind dabei hauptsächlich auf gastrointestinale Ereignisse zurückzuführen (siehe Tabelle 54).

Dies stimmt insofern mit der Einschätzung des pU überein, als dieser ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro für diesen Endpunkt beschreibt. Der pU leitet jedoch abweichend vom oben genannten Ergebnis einen Hinweis ab.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, darin enthalten: Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie den darin enthaltenen Ereignissen Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie den darin enthaltenen Ereignissen Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro.

Den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit den darin enthaltenen Ereignissen Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen zieht der pU in seiner Bewertung nicht heran.

Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ($PG \leq 70$ mg/dl und $PG < 54$ mg/dl) und schwere Hypoglykämien

Für beide Operationalisierungen des Endpunkts nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ($PG \leq 70$ mg/dl und $PG < 54$ mg/dl) sowie dem Endpunkt schwere Hypoglykämien zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro. Dabei war die Blutzuckersenkung im Interventionsarm im Studienverlauf vergleichbar zu der im Vergleichsarm (zu den HbA1c-Werten im Studienverlauf siehe Abbildung 19 in Anhang C.1).

Insgesamt ist der Effekt bei den nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien ($PG < 54$ mg/dl) allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringen Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für die nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien ($PG \leq 70$ mg/dl) sowie für den Endpunkt schwere Hypoglykämien ergibt sich insgesamt jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro.

Dies stimmt insofern mit der Einschätzung des pU überein, als dieser ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro sowohl für die nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien ($PG \leq 70$ mg/dl und $PG < 54$ mg/dl) als auch für die schweren Hypoglykämien beschreibt. Der pU berücksichtigt dabei allerdings nur Auswertungen, in denen Ereignisse nach der Verabreichung einer Notfallmedikation nicht berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 2.8.5.4.3.2). Der pU leitet zudem abweichend vom oben genannten Ergebnis für die genannten Endpunkte jeweils einen Hinweis ab.

Der pU zieht zudem zusätzlich den Endpunkt nächtliche Hypoglykämien heran und leitet einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. In die vorliegende Nutzenbewertung wird der Endpunkt nicht separat betrachtet (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.5.4.3.2).

2.6.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet (siehe auch Abschnitt 2.8.5.4.3.4):

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Stadium der chronischen Nierenerkrankung (3a / 3b / 4)
- Region (OECD-Land [ja / nein])

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die vorliegende Fragestellung wurde gemäß der oben beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert.

2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [27].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.6.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene für Patientinnen und Patienten mit moderater oder chronischer Nierenerkrankung, bei denen eine Therapie mit einem kurz wirksamen Insulin und Blutzuckerzielwerte oberhalb des normnahen Bereichs angestrebt werden, eingeschätzt (siehe Tabelle 27).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Abbruch wegen UEs

Die Ereignisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs sind hauptsächlich auf gastrointestinale Ereignisse zurückzuführen (siehe Tabelle 54). Diese Ereignisse waren überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer (siehe Tabelle 52 und Tabelle 53). Es ist allerdings insgesamt unklar, welche gastrointestinalen Ereignisse (nicht schwerwiegend / nicht schwer oder schwerwiegend / schwer) in den Endpunkt Abbruch wegen UEs eingegangen sind. Darüber hinaus liegen keine weiterführenden Informationen zur Zuordnung der Schweregradkategorie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs vor. Daher wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (darin enthalten Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen)

Die aufgetretenen Ereignisse bei dem Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (darin enthalten Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen) waren überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer. Die genannten Endpunkte werden daher der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	1,6 % vs. 3,1 % RR: 0,50 [0,12; 2,04] p = 0,324	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium	10,4 % vs. 13,9 % RR: 0,75 [0,43; 1,29] p = 0,299	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkte dieser Endpunktkategorie wurden nicht erhoben		
Nebenwirkungen		
SUEs	21,4 % vs. 28,9 % RR: 0,74 [0,52; 1,06] p = 0,098	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	11,5 % vs. 3,6 % RR: 3,32 [1,45; 7,62] RR: 0,30 [0,13; 0,69] ^c p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, SOC)	46,4 % vs. 23,7 % RR: 1,97 [1,47; 2,64] RR: 0,51 [0,38; 0,68] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (UE, PT)	17,2 % vs. 7,2 % RR: 2,39 [1,32; 4,30] RR: 0,42 [0,23; 0,76] ^c p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit (UE, PT)	19,8 % vs. 4,6 % RR: 4,26 [2,12; 8,53] RR: 0,23 [0,12; 0,47] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erbrechen (UE, PT)	13,5 % vs. 4,6 % RR: 2,93 [1,41; 6,05] RR: 0,34 [0,17; 0,71] ^c p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien		
PG < 54 mg/dl	30,5 % vs. 41,2 % RR: 0,74 [0,56; 0,97] p = 0,029	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^d
PG ≤ 70 mg/dl	46,3 % vs. 63,9 % RR: 0,72 [0,60; 0,87] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
schwere Hypoglykämien	0 % vs. 6,2 % RR: 0,04 [0,00; 0,68] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
akute Pankreatitis	1,0 % vs. 0,5 % POR: 1,98 [0,20; 19,10] p = 0,601	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; PG: Plasmaglukose; POR: Peto Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Therapie mit einem kurz wirksamen Insulin und Blutzuckerzielwerte im normnahen Bereich angestrebt werden, liegen keine relevanten Daten vor.

2.6.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Dulaglutid in Kombination mit einem kurz wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)

Patientenpopulation mit angestrebten Blutzuckerzielwerten oberhalb des normnahen Bereichs (Studie AWARD-7)

Für die Kombination von Dulaglutid mit einem kurz wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) und angestrebten Blutzuckerzielwerten oberhalb des normnahen Bereichs werden in Übereinstimmung mit dem pU die Ergebnisse der Studie AWARD-7 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 28 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 28: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere Hypoglykämien: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs ^a : Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE), darin enthalten Diarrhö (PT, UE), Übelkeit (PT, UE) und Erbrechen (PT, UE) ^a : jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
a. Die Therapieabbrüche waren hauptsächlich auf gastrointestinale Ereignisse zurückzuführen. SOC: Systemorganklasse; PT: bevorzugter Begriff; UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte mit jeweils gleicher Ergebnissicherheit (Anhaltspunkt) für Dulaglutid + Insulin lispro gegenüber Insulin glargin + Insulin lispro. Zusammenfassend überwiegen jedoch die positiven Effekte, die sich insbesondere in dem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden beim Endpunkt schwere Hypoglykämien mit dem Ausmaß erheblich (Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen) zeigen.

Daraus ergibt sich insgesamt für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro. Der Zusatznutzen gilt jedoch nur für diejenigen

Patientinnen und Patienten, bei denen eine Therapie mit einem kurz wirksamen Insulin und Blutzuckerzielwerte oberhalb des normnahen Bereichs angestrebt werden.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dulaglutid ableitet. Zudem leitet der pU in der Fragestellung D für Patientinnen und Patienten, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, auf Basis der von ihm in Modul 4 E des Dossiers dargestellten Studie REWIND einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Patientenpopulation mit dem Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung (Studie AWARD-4)

Für die Kombination von Dulaglutid mit einem kurz wirksamen Insulin (mit oder ohne einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel) und dem Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung ist das Dossier inhaltlich unvollständig (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.1.1).

Daraus ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + einem kurz wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) und dem Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Optimierung des Humaninsulinregimes (siehe Tabelle 29).

Dulaglutid in Kombination mit einem lang wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)

Für die Kombination von Dulaglutid mit einem lang wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) legt der pU keine Daten vor.

Daraus ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + einem lang wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Optimierung des Humaninsulinregimes (siehe Tabelle 29).

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 29 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 29: Dulaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	Monotherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht geeignet ist	▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin ^d	Zusatznutzen nicht belegt
C	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens 2</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin ^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid ^c oder ▪ Humaninsulin ^e	Zusatznutzen nicht belegt
D	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem kurz wirksamen Insulin</u> (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^c oder Liraglutid ^c)	<i>Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung:</i> Zusatznutzen nicht belegt
	<i>Therapieziel nicht normnahe Blutzuckereinstellung^f:</i> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen		
	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem lang wirksamen Insulin</u> (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren		Zusatznutzen nicht belegt

a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA

b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

c. Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der relevanten Studien für Empagliflozin [6] bzw. Liraglutid [7]).

d. wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist

e. wenn Metformin, Empagliflozin^c oder Liraglutid^c gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

f. zielwertgerichtete Therapie auf einen einheitlichen Nüchternplasmaglukosewert < 154 mg/dl (100 bis 150 mg/dl für Insulin glargin bzw. 120 bis 180 mg/dl für Insulin lispro)

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.8.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier

Die Angaben des pU zu den Fragestellungen befinden sich in den Modulen 4 A bis 4 E jeweils in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers.

Der pU reicht zum Nachweis des Zusatznutzens ein Dossier mit den Modulen A bis E ein und bearbeitet insgesamt 5 Fragestellungen. 4 der vom pU bearbeiteten Fragestellungen (Module A bis D) entsprechen den indikationsspezifischen Fragestellungen aus der Festlegung des G-BA gemäß Darstellung in Tabelle 30.

Tabelle 30: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dulaglutid

Fragestellung	Indikation ^a	Fragestellung des pU	Fragestellung der Dossierbewertung
A	Monotherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht geeignet ist	Modul 4 A Dulaglutid in der Monotherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist	Dulaglutid-Monotherapie
B	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	Modul 4 B Dulaglutid in der Zweifachkombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)
C	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens 2</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	Modul 4 C Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	Dulaglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)
D	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit Insulin</u> (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	Modul 4 D Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)
a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Die Angaben im Dossier des pU zu den 4 Fragestellungen der Nutzenbewertung werden in diesen nachfolgenden Abschnitten kommentiert: 2.8.2 (Fragestellung A), 2.8.3 (Fragestellung B), 2.8.4 (Fragestellung C) und 2.8.5 (Fragestellung D).

Zusätzliche vom pU bearbeitete Fragestellung

Der pU bearbeitet in seinem Dossier eine zusätzliche Fragestellung: Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Dulaglutid in der Monotherapie oder in der Kombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel und einer Standardtherapie bei erwachsenen

Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko im Vergleich zu einer Standardtherapie. Standardtherapie definiert der pU als eine patientenindividuelle, antidiabetische und kardiovaskuläre Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard. Für diese Fragestellung legt der pU die Studie REWIND vor.

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sind vom Anwendungsgebiet von Dulaglutid und damit als Teilgruppen in allen oben genannten 4 Fragestellungen umfasst. Der Zusatznutzen ist gemäß Festlegung des G-BA auch für diese Teilpopulationen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Solche Auswertungen legt der pU nicht vor. Die Studie REWIND ist aufgrund ihrer Durchführung allerdings hierfür auch nicht geeignet. Davon unabhängig ist die Studie REWIND auch für den vom pU beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie nicht geeignet (siehe Anhang A).

Aufgrund der Größe und der untersuchten Endpunkte (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität) wird die Studie REWIND in Anhang A beschrieben.

2.8.2 Kommentar zur Fragestellung A: Dulaglutid-Monotherapie

2.8.2.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für Erwachsene, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist, Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die vom pU genannte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der Festlegung des G-BA für die Fragestellung A.

2.8.2.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Dulaglutid in der Monotherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist. Die Bewertung soll auf Basis von Ergebnissen aus RCTs im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte in den

Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen durchgeführt werden.

Die Fragestellung des pU ist sachgerecht.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU für Fragestellung A sind mit Ausnahme des Kriteriums „Neue Evidenz“ sachgerecht. Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Da der pU für Fragestellung A keine relevante Studie vorgelegt hat, entfällt die weitere Kommentierung der Endpunkte.

Neue Evidenz

Der pU beschreibt, nur solche Studien einzuschließen, die noch nicht im Zuge der frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid vollständig durch den G-BA bewertet worden sind.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Für die Ableitung des Zusatznutzens von Dulaglutid sind die Ergebnisse sämtlicher für die vorliegende Fragestellung relevanter Studien einzubeziehen und bei Vorliegen mehrerer Studien zudem eine metaanalytische Auswertung zu erwägen. Dies ist unabhängig davon, ob eine Studie bereits in einer frühen Nutzenbewertung durch den G-BA bewertet worden ist. Das Vorgehen des pU bleibt ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung, da der pU in der Fragestellung A keine Studie aufgrund dieses Kriteriums aus seinem Studienpool ausschließt.

2.8.2.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.2.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in Studienregistern sicherzustellen.

Studienselektion

Wie im Abschnitt 2.8.2.2 dargestellt sind die Einschlusskriterien des pU nicht geeignet, um Studien, die bereits in der vorangegangenen frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid [28] vollständig durch den G-BA bewertet wurden, in die vorliegende Nutzenbewertung einzuschließen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde unter Verwendung der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Einschlusskriterien keine relevante Studie für die Fragestellung A identifiziert.

2.8.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU identifiziert für die Fragestellung A keine direkt vergleichende Studie zum Vergleich von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.8.2.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden für Fragestellung A keine RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid herangezogen.

2.8.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid herangezogen.

2.8.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid herangezogen.

2.8.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid herangezogen.

2.8.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.8.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU schildert, dass keine relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung A identifiziert wurde.

Der pU beschreibt jedoch, dass dem Modul 4 E seines Dossiers auch für die in Fragestellung A betrachteten Patientinnen und Patienten relevante Ergebnisse entnommen werden könnten.

Die vom pU in Modul E vorgelegte Auswertung der Studie REWIND ist entgegen der Einschätzung des pU nicht geeignet um Aussagen für Patientinnen und Patienten der Fragestellung A abzuleiten (siehe Abschnitt 2.2 und Anhang A). Somit liegt für die Fragestellung A der vorliegenden Nutzenbewertung keine relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.8.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU verweist auf die in Modul 4 E des Dossiers dargestellte Studie REWIND, in die Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen wurden. Aus Sicht des pU können dieser Studie auch für die in Fragestellung A betrachteten Patientinnen und Patienten relevante Ergebnisse entnommen werden, da in dieser Studie auch Patientinnen und Patienten mit Dulaglutid in der Monotherapie eingeschlossen wurden. Auf Basis der Ergebnisse der Studie REWIND leitet der pU für diejenigen Patientinnen

und Patienten der Fragestellung A, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Diese Einschätzung des pU ist nicht sachgerecht. Die vom pU vorgelegte Studie REWIND ist entgegen der Einschätzung des pU nicht geeignet, um Aussagen für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko in der Fragestellung A abzuleiten (siehe Abschnitt 2.2 und Anhang A).

2.8.3 Kommentar zur Fragestellung B: Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)

2.8.3.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für Erwachsene, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid oder
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist.

Empagliflozin und Liraglutid kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie dabei nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung infrage.

Die vom pU genannte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der Festlegung des G-BA für die Fragestellung B.

2.8.3.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Dulaglutid in der Zweifachkombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren. Die Bewertung soll auf Basis von Ergebnissen aus RCTs im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in Bezug auf

patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen durchgeführt werden.

Die Fragestellung des pU ist sachgerecht.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU für Fragestellung B sind mit Ausnahme der folgenden Kriterien sachgerecht. Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist Abschnitt 2.8.3.4.3.2 zu entnehmen.

Vergleichstherapie

Der pU gibt unter dem Einschlusskriterium zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an, neben Studien mit Humaninsulin auch Studien mit Insulinanaloga zu berücksichtigen, da für Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung, eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden könne [49].

Es kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für Endpunkte von Studien, die nicht auf die Erhebung von Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 ausgerichtet sind, wird jedoch – auf Basis der IQWiG Bewertung zu lang wirksamen Insulinanaloga gegenüber lang wirksamen Humaninsulinen – eine Übertragbarkeit für die beiden Insulinanaloga Insulin detemir und Insulin glargin angenommen [50]. Solche Studien werden daher für die vorliegende Bewertung herangezogen (siehe auch Dossierbewertung Insulin degludec/Liraglutid [51]).

Neue Evidenz

Der pU beschreibt, nur solche Studien einzuschließen, die noch nicht im Zuge der frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid vollständig durch den G-BA bewertet worden sind.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Für die Ableitung des Zusatznutzens von Dulaglutid sind die Ergebnisse sämtlicher für die vorliegende Fragestellung relevanter Studien einzubeziehen und bei Vorliegen mehrerer Studien zudem eine metaanalytische Auswertung zu erwägen. Dies ist unabhängig davon, ob eine Studie bereits in einer frühen Nutzenbewertung durch den G-BA bewertet worden ist. Das Vorgehen des pU bleibt ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung, da der pU in der Fragestellung B keine Studie aufgrund dieses Kriteriums aus seinem Studienpool ausschließt.

2.8.3.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.3.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in Studienregistern sicherzustellen.

Studienselektion

Wie im Abschnitt 2.8.3.2 dargestellt, sind die Einschlusskriterien des pU nicht geeignet, um Studien, die bereits in der vorangegangenen frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid [28] vollständig durch den G-BA bewertet wurden, in die vorliegende Nutzenbewertung einzuschließen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde unter Verwendung der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Einschlusskriterien keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.8.3.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, umfasst die RCT AWARD-6. In dieser Studie wird Dulaglutid mit Liraglutid, jeweils in Kombination mit Metformin, verglichen.

Die Studie AWARD-6 schließt Erwachsene sowohl mit als auch ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen ein. Liraglutid stellt gemäß der Festlegung des G-BA nur für Erwachsene mit einer manifesten kardiovaskulären Vorerkrankung die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Daher wird dem pU folgend für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der Studie AWARD-6 herangezogen, die Patientinnen und Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Vorerkrankung umfasst (siehe Abschnitt 2.4.1.2).

2.8.3.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)

2.8.3.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Die Beschreibung des pU zum Studiendesign und zur Population der von ihm eingeschlossenen Teilpopulation der Studie AWARD-6 ist hinreichend.

Eine ausführliche Beschreibung der Studie AWARD-6 sowie der vom pU betrachteten Teilpopulation dieser Studie befindet sich in Abschnitt 2.4.1.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In Modul 4 B, Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers beschreibt der pU die von ihm eingeschlossene Studie AWARD-6 zusammenfassend. Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.8.3.4.2 Verzerrungspotenzial

Die verwendete Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 B, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers.

Die Einschätzungen des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Teilpopulation der Studie AWARD-6 endpunktübergreifend als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht zugestimmt. Entgegen der Bewertung des pU wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der

Ergebnisse als hoch eingestuft, da unklar ist, ob in der ausgewerteten Teilpopulation die Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen gegeben ist. Diese wurde anhand post hoc definierten Kriterien gebildet und führt zu einer verhältnismäßig kleinen Stichprobe, in welcher vor allem das Profil der Patientinnen und Patienten bezüglich ihrer kardiovaskulären Vorerkrankungen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufweist. So zeigen sich beispielsweise zwischen den Behandlungsarmen unterschiedliche Anteile für koronare Herzkrankheiten (Dulaglutid + Metformin 60 % vs. Liraglutid + Metformin 33,3 %) oder Schlaganfällen (Dulaglutid + Metformin 15 % vs. Liraglutid + Metformin 29,2 %) (siehe Tabelle 9). Hieraus folgend wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen eingeschlossenen Endpunkten als hoch eingestuft. Darüber hinaus können weitere verzerrende Aspekte pro Endpunkt vorliegen.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs und akute Pankreatitis mit niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Da das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene mit hoch bewertet wird, gilt dies auch für die Ergebnisse dieser Endpunkte.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UE gibt der pU zur Begründung des hohen Verzerrungspotenzials die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung an. Diese Einschätzung ist sachgerecht. Zusätzlich trägt auch das hohe endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunkts bei.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien sowie schwere Hypoglykämien sind für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar, da für diese Endpunkte nur die Daten der Patientinnen und Patienten vor erhaltener Notfallmedikation (zusätzliche Therapie aufgrund einer schweren, fortwährenden Hyperglykämie, Anschlussbehandlung nach einem dauerhaften Abbruch der Studienmedikation) zur Analyse verwendet wurden (siehe Abschnitt 2.8.3.4.3.2). Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen in der Studie AWARD-6 keine Daten vor (siehe Abschnitt 2.8.3.4.3.2). Es entfällt jeweils eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials.

2.8.3.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.8.3.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Das Dossier enthält in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.5.2.3) Angaben zur statistischen Methodik zum Vergleich der beiden Behandlungsarme, welche vom pU eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Die Methodik ist weitgehend sachgerecht. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Der pU verwendet zur Auswertung binärer Endpunkte das relative Risiko (RR) als Effektmaß. In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm der Anteil aufgetretener Ereignisse $< 1 \%$ beträgt, berichtet der pU das Peto Odds Ratio (POR). Das POR bietet nur in bestimmten Situationen eine gute Approximation des RR. Basierend auf den Untersuchungen von Brockhaus et al. [52] wird das POR bei seltenen Ereignissen ($\leq 1 \%$) nur dann als Schätzer für das RR verwendet, wenn das beobachtete POR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in der Publikation in Tabelle III angegebenen maximalen Effektstärken lag.

In Fällen, in denen eigene Berechnungen durchgeführt wurden und in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurden Effekt und zugehöriges Konfidenzintervall mit einer Stetigkeitskorrektur von 0,5 Personen mit Ereignis in beiden Behandlungsarmen geschätzt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.5.4) an, dass keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden. Er begründet dies mit der geringen Größe der relevanten Teilpopulation ($N = 44$) sowie der geringen Anzahl an fehlenden Werten in den Auswertungen zum HbA1c-Wert.

In den in Modul 4 B dargestellten Auswertungen zu den Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) sowie nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien wurden Daten nach Gabe einer Notfallmedikation (zusätzliche Therapie aufgrund einer schweren, fortwährenden Hyperglykämie, Anschlussbehandlung nach einem dauerhaften Abbruch der Studienmedikation) nicht berücksichtigt. Analysen unter Einbezug dieser Daten werden für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant erachtet (siehe Abschnitt 2.8.3.4.3.2). Solche waren für die Endpunkte zu Hypoglykämien im Studienbericht für die Gesamtpopulation geplant. Analoge Auswertungen für die relevante Teilpopulation legt der pU jedoch nicht vor.

2.8.3.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

In der Studie AWARD-6 wurde dieser Endpunkt als Anzahl der Todesfälle im Rahmen der Erhebung der UEs erfasst.

Morbidität

- Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS): eingeschlossen, keine verwertbaren Daten

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie AWARD-6 über die EQ-5D-VAS erhoben [53]. Die Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientinnen und Patienten die Frage zu ihrem aktuellen Gesundheitszustand beantworten. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Die Erfassung des Gesundheitszustandes mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen der für die vorliegende Fragestellung relevanten Teilpopulation sind allerdings nicht verwertbar. So wurden Patientinnen und Patienten, die eine Notfallmedikation erhielten, zwar in der Auswertung berücksichtigt, allerdings gingen die Daten dieser Patientinnen und Patienten nur bis zum Erhalt der Notfallmedikation in die Auswertung ein. Eine Notfallmedikation war in der Studie AWARD-6 zum einen definiert als zusätzliche Therapie (darunter fiel auch eine Metformin-Dosiserhöhung) aufgrund einer schweren, fortwährenden Hyperglykämie, zum anderen als Anschlussbehandlung nach einem dauerhaften Abbruch der Studienmedikation. Der pU macht in Modul 4 B keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, deren Daten aufgrund des Erhalts einer Notfallmedikation nicht vollständig in die Auswertung eingeflossen sind. Es ist daher nicht beurteilbar, in wieweit die Ergebnisse durch die fehlenden Daten beeinflusst sind. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden daher für die Ableitung des Zusatznutzens von Dulaglutid nicht herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung (IW-SP): nicht eingeschlossen
- Einfluss des Körpergewichts auf das tägliche Leben (APPADL): nicht eingeschlossen

Der pU ordnet die APPADL und IW-SP der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.

Der krankheitsspezifische Fragebogen IW-SP enthält 3 Items, die erfassen sollen, inwiefern das Körpergewicht die Selbstwahrnehmung beeinflusst. Der ebenfalls krankheitsspezifische Fragebogen APPADL (frühere Bezeichnung Impact of Weight on Activities of Daily Living [IW-ADL]) enthält 7 Items zur Erfassung der Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens. Beide Fragebogen wurden an Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas entwickelt [54,55]. Die Änderungssensitivität für den APPADL

wurde in der vom pU vorgelegten Validierungsstudie [56] nur für eine Intervention zur Gewichtsreduktion bestimmt.

Entgegen der Einschätzung des pU werden der IW-SP und der APPADL der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet, da beide Instrumente nicht geeignet sind, das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vollständig abzubilden. Für die vorliegende Indikation Diabetes mellitus Typ 2 werden die über den IW-SP bzw. APPADL abgebildeten Endpunkte „Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung“ sowie „Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens“ nicht als relevant für die Nutzenbewertung von Dulaglutid angesehen, da es sich bei der Therapie mit Dulaglutid um eine antidiabetische Therapie handelt, die nicht primär auf die Gewichtsreduktion abzielt.

Da in der Studie AWARD-6 keine weiteren Endpunkte erhoben wurden, die geeignet sind, die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden, liegen für diese Endpunktkategorie keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung von Dulaglutid vor.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- schwerwiegende UEs (SUEs): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: teilweise eingeschlossen

Der pU legt in Modul 4 B Auswertungen zu verschiedenen UEs von besonderem Interesse vor. Dies sind akute Pankreatitis, C-Zell-Hyperplasie und C-Zell Neoplasien, kardiovaskuläre Ereignisse sowie allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- akute Pankreatitis: eingeschlossen

Der pU legt in Modul 4 B Auswertungen zum Endpunkt akute Pankreatitis als präspezifiziertes UE von besonderem Interesse vor. In der Studie AWARD-6 war eine akute Pankreatitis als Vorliegen von mindestens 2 der folgenden 3 adjudizierten Ereignisse operationalisiert:

- Abdominalschmerz charakteristisch für eine akute Pankreatitis
- ≥ 3 -fache Erhöhung der Werte für Serumamylase und / oder Serumlipase über die obere Grenze des Normbereichs (ULN).
- Nachweis von Veränderungen im Sinne einer Pankreatitis mittels Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT)

Die Operationalisierung des pU ist hinreichend, um eine akute Pankreatitis abzubilden. Somit werden die vom pU vorgelegten Analysen für das spezifische UE akute Pankreatitis für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Hypoglykämien
 - nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ($PG < 54$ mg/dl): eingeschlossen
 - nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ($PG \leq 70$ mg/dl): eingeschlossen

Die nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien waren in der Studie AWARD-6 operationalisiert als Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert von < 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl und gleichzeitig vorhandenen hypoglykämiespezifischen Symptomen. Der pU betrachtet Auswertungen mit einem Blutzuckergrenzwert von < 54 mg/dl und von ≤ 70 mg/dl. Auswertungen mit einem Grenzwert von < 54 mg/dl entsprechen den Kriterien der American Diabetes Association (ADA) [57] für eine klinisch relevante Hypoglykämie und besitzen somit eine höhere Ergebnissicherheit.

- schwere Hypoglykämien: eingeschlossen

Die Operationalisierung der schweren Hypoglykämie umfasst in der Studie AWARD-6 unter anderem das Kriterium der Fremdhilfe. Fremdhilfe allein ist kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch nicht schwere Hypoglykämien erfasst werden.

In Modul 4 B legt der pU daher eine angepasste Operationalisierung der schweren Hypoglykämien vor. Diese Operationalisierung umfasst Ereignisse, die durch eine Injektion mit Glukagon oder intravenöse Glukose behandelt werden mussten, oder mit einem Todesfall, einer Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung, jeglicher lebensbedrohlichen Situation, einem kardiovaskulären Ereignis oder mit schweren neuroglykopenischen Symptomen (veränderter Geisteszustand, Bewusstlosigkeit, Krampf, Koma) assoziiert waren. Dieses Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Auswertungen zum Endpunkt Hypoglykämien

Die vom pU vorgelegten Auswertungen der für die vorliegende Fragestellung relevanten Teilpopulation sind nicht verwertbar. So wurden Patientinnen und Patienten, die eine

Notfallmedikation erhielten, zwar in der Auswertung berücksichtigt, allerdings wurden bei den Auswertungen die Ereignisse bzw. Werte nicht berücksichtigt, welche nach Gabe einer Notfallmedikation auftraten. Eine Notfallmedikation war in der Studie AWARD-6 zum einen definiert als zusätzliche Therapie (darunter fiel auch eine Metformin-Dosiserhöhung) aufgrund einer schweren, fortwährenden Hyperglykämie, zum anderen als Anschlussbehandlung nach einem dauerhaften Abbruch der Studienmedikation. Der pU macht in Modul 4 B keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, deren Daten aufgrund des Erhalts einer Notfallmedikation nicht vollständig in die Auswertung eingeflossen sind. Es ist daher nicht beurteilbar, in wieweit die Ergebnisse durch die fehlenden Daten beeinflusst sind. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden daher für die Ableitung des Zusatznutzens von Dulaglutid nicht herangezogen.

- weitere spezifische UEs

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Auf Basis dieser Methodik wurden keine weiteren spezifischen UEs ausgewählt.

Zusätzliche ergänzende Endpunkte

- Veränderung des HbA1c-Werts zum Ausgangswert: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Der pU zieht die Veränderung des HbA1c-Werts zum Ausgangszeitpunkt als patientenrelevanten Endpunkt zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid heran. Mit Bezug auf 2 Publikationen [48,57] beschreibt der pU, dass der HbA1c-Wert als Parameter der Blutglukosekontrolle über die vorangegangenen 8 bis 10 Wochen allgemein akzeptiert sei. Die UKPDS-Studie [58] zeige zudem, dass ein reduzierter HbA1c-Wert mit einem geringeren Risiko für mikrovaskuläre und makrovaskuläre Folgeerkrankungen assoziiert sei. Der pU argumentiert, dass eine optimale Blutglukoseeinstellung, gemessen am HbA1c-Wert, einen patientenrelevanten Endpunkt darstelle. Diese Daten werden aus Sicht des pU auch gestützt durch eine schwedische Registerstudie [59], die den HbA1c-Wert als wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse und für die Gesamtmortalität bei Diabetes mellitus Typ 2 ausgemacht habe.

Die vom pU vorgelegten Unterlagen sind nicht geeignet, um die Validität des HbA1c-Werts als patientenrelevanter Endpunkt bei Diabetes mellitus Typ 2 zu belegen oder den HbA1c-Wert als validiertes Surrogat für die von ihm als patientenrelevant angesehenen Endpunkte zu betrachten. Für die Nutzenbewertung wird dieser Endpunkt nicht herangezogen, jedoch ergänzend dargestellt.

- Veränderung des Körpergewichts: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt
- Veränderung des BMI: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Veränderung des Körpergewichts und des BMI unter antidiabetischer Behandlung sollten ergänzend dargestellt werden. Für die relevante Teilpopulation liegen jedoch jeweils keine Daten vor.

2.8.3.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.8.3.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 B in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Die Methodik ist sachgerecht.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht in Modul 4 B für die von ihm betrachteten Endpunkte eine Reihe von Subgruppenmerkmalen. In der eingeschlossenen Studie AWARD-6 war ein Großteil der vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Werts auf Basis der Gesamtpopulation der Studie präspezifiziert. Von diesen werden für die vorliegende Nutzenbewertung folgende Subgruppenmerkmale als relevant erachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Land (Tschechische Republik / Deutschland / Ungarn / Mexiko / Polen / Rumänien / Slowakei / Spanien / Vereinigte Staaten von Amerika und Puerto Rico)

2.8.3.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid herangezogen.

2.8.3.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid herangezogen.

2.8.3.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid herangezogen.

2.8.3.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B)

2.8.3.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, zum Nachweis des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die RCT AWARD-6 einzuschließen. Die Methodik der Studie entspreche den internationalen Standards der Good clinical Practice (GCP). Die Studie ordnet der pU der Evidenzklasse 1b zu. Das Verzerrungspotenzial der Studie sowie das Verzerrungspotenzial für einen Großteil der Endpunkte bewertet er als niedrig. Alle von ihm berücksichtigten Endpunkte sind aus Sicht des pU valide, patientenrelevant und mit Ausnahme der UEs adäquat operationalisiert.

Zusammenfassend gibt der pU an, dass die Studie AWARD-6 eine hohe qualitative Ergebnissicherheit und die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte eine hohe Validität bieten würden. Es ließen sich daher für statistisch signifikante Ergebnisse Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten.

Entgegen der Einschätzung des pU wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Entsprechend liegt für die Ergebnisse der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial vor (siehe Abschnitt 2.4.2.2). Es lassen sich maximal Anhaltspunkte für beispielsweise einen Zusatznutzen ableiten (siehe Abschnitt 2.4.2.2).

2.8.3.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

In der Gesamtschau zeigt sich aus Sicht des pU für keinen der von ihm betrachteten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Liraglutid. Ein Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber Liraglutid könne in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen aus der Studie AWARD-6 nicht

nachgewiesen werden. Weiterhin zeigten sich laut pU keine Hinweise darauf, dass die vorliegenden Ergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

Diese Einschätzung des pU ist sachgerecht.

Der pU verweist auf die in Modul 4 E des Dossiers dargestellte Studie REWIND, in die Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen wurden. Aus Sicht des pU können dieser Studie auch für die in Fragestellung B betrachteten Patientinnen und Patienten relevante Ergebnisse entnommen werden, da auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren, die mit Dulaglutid in der Zweifachkombinationstherapie behandelt wurden. Auf Basis der Ergebnisse der Studie REWIND leitet der pU für diejenigen Patientinnen und Patienten der Fragestellung B, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Diese Einschätzung des pU ist nicht sachgerecht. Die vom pU vorgelegte Studie REWIND ist entgegen der Einschätzung des pU nicht geeignet, um Aussagen für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko in der vorliegenden Fragestellung B abzuleiten (siehe Abschnitt 2.2 und Anhang A).

2.8.3.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 B)

2.8.3.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid eingesetzt.

2.8.3.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid herangezogen.

2.8.3.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.8.3.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.8.3.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

2.8.4 Kommentar zur Fragestellung C: Dulaglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)

2.8.4.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1)

Der pU benennt für Erwachsene, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Empagliflozin und Liraglutid kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie dabei nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung infrage, die weitere Medikation zur Behandlung ihrer kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten.

Die vom pU genannte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der Festlegung des G-BA für die Fragestellung C.

2.8.4.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 C)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren. Die Bewertung soll auf Basis von Ergebnissen aus RCTs im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen durchgeführt werden.

Die Fragestellung des pU ist bis auf folgende Abweichung sachgerecht: Der pU schränkt für Fragestellung C die Anwendung von Dulaglutid auf eine Dreifachkombinationstherapie ein. Dies entspricht für diese Fragestellung nicht der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Dieser gibt hier als Intervention die Kombination von Dulaglutid mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) vor, weist aber selbst

darauf hin, dass eine Mehrfachkombination mit 3 oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen kritisch zu diskutieren ist.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU für Fragestellung C sind mit Ausnahme der folgenden Kriterien sachgerecht. Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Da der pU für Fragestellung C keine relevante Studie vorgelegt hat, entfällt die weitere Kommentierung der Endpunkte.

Vergleichstherapie

Der pU gibt unter dem Einschlusskriterium zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an, neben Studien mit Humaninsulin auch Studien mit Insulinanaloga zu berücksichtigen, da für Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung, eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden könne [49].

Es kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für Endpunkte von Studien, die nicht auf die Erhebung von Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 ausgerichtet sind, wird jedoch – auf Basis der IQWiG Bewertung zu lang wirksamen Insulinanaloga gegenüber lang wirksamen Humaninsulinen – eine Übertragbarkeit für die beiden Insulinanaloga Insulin detemir und Insulin glargin angenommen [50]. Solche Studien werden daher für die vorliegende Bewertung herangezogen (siehe auch Dossierbewertung Insulin degludec/Liraglutid [51]).

Neue Evidenz

Der pU beschreibt, nur solche Studien einzuschließen, die noch nicht im Zuge der frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid vollständig durch den G-BA bewertet worden sind.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Für die Ableitung des Zusatznutzens von Dulaglutid sind die Ergebnisse sämtlicher für die vorliegende Fragestellung relevanter Studien einzubeziehen und bei Vorliegen mehrerer Studien zudem eine metaanalytische Auswertung zu erwägen. Dies ist unabhängig davon, ob eine Studie bereits in einer frühen Nutzenbewertung durch den G-BA bewertet worden ist. Das Vorgehen des pU bleibt ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung, da der pU in der Fragestellung C keine Studie aufgrund dieses Kriteriums aus seinem Studienpool ausschließt.

2.8.4.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 C)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.4.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in Studienregistern sicherzustellen.

Studienselektion

Wie im Abschnitt 2.8.4.2 dargestellt, sind die Einschlusskriterien des pU nicht geeignet, um Studien, die bereits in der vorangegangenen frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid [28] vollständig durch den G-BA bewertet wurden, in die vorliegende Nutzenbewertung einzuschließen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde unter Verwendung der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Einschlusskriterien keine relevante Studie identifiziert.

2.8.4.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Direkter Vergleich aus Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU identifiziert für die Fragestellung C keine direkt vergleichende Studie zum Vergleich von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.8.4.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 C)

Im Dossier des pU wurden für Fragestellung C keine RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid herangezogen.

2.8.4.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 C)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid herangezogen.

2.8.4.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 C)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid herangezogen.

2.8.4.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 C)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid herangezogen.

2.8.4.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 C)

2.8.4.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU schildert, dass keine relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung C identifiziert wurde.

Der pU beschreibt jedoch, dass dem Modul 4 E seines Dossiers auch für die in Fragestellung C betrachteten Patientinnen und Patienten relevante Ergebnisse entnommen werden könnten.

Die vom pU in Modul E vorgelegte Auswertung der Studie REWIND ist entgegen der Einschätzung des pU nicht geeignet um Aussagen für Patientinnen und Patienten der Fragestellung C abzuleiten (siehe Abschnitt 2.2 und Anhang A). Somit liegt für die Fragestellung C der vorliegenden Nutzenbewertung keine relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.8.4.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU verweist auf die in Modul 4 E des Dossiers dargestellte Studie REWIND, in die Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen wurden. Aus Sicht des pU können dieser Studie auch für die in Fragestellung C betrachteten Patientinnen und Patienten relevante Ergebnisse entnommen werden, da in dieser Studie auch Patientinnen und Patienten mit Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie eingeschlossen wurden. Auf Basis der Ergebnisse der Studie REWIND leitet der pU für die Patientengruppe der Fragestellung C, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Diese Einschätzung des pU ist nicht sachgerecht. Die vom pU vorgelegte Auswertung der Studie REWIND ist entgegen der Einschätzung des pU nicht geeignet um Aussagen für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko in der Fragestellung C abzuleiten (siehe Abschnitt 2.2 und Anhang A).

2.8.5 Kommentar zur Fragestellung D: Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel)

2.8.5.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 D, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Empagliflozin und Liraglutid kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie dabei nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung infrage, die weitere Medikation zur Behandlung ihrer kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten.

Die vom pU genannte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der Festlegung des G-BA für die Fragestellung D.

2.8.5.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 D)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren. Die Bewertung soll auf Basis von Ergebnissen aus RCT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen durchgeführt werden.

Die Fragestellung des pU ist sachgerecht.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU für Fragestellung D sind mit folgenden Einschränkungen sachgerecht:

Vergleichstherapie

Der pU gibt unter dem Einschlusskriterium zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an, neben Studien mit Humaninsulin auch Studien mit Insulinanaloga zu berücksichtigen, da für Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung, eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden könne [49].

Es kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für Endpunkte von Studien, die nicht auf die Erhebung von Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 ausgerichtet sind, wird jedoch – auf Basis der IQWiG Bewertung zu lang wirksamen Insulinanaloga gegenüber lang wirksamen Humaninsulinen – eine Übertragbarkeit für die beiden Insulinanaloga Insulin detemir und Insulin glargin angenommen [50]. Solche Studien werden daher für die vorliegende Bewertung herangezogen (siehe auch Dossierbewertung Insulin degludec/Liraglutid [51]).

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.8.3.4.3.2 zu finden.

Neue Evidenz

Der pU beschreibt, nur solche Studien einzuschließen, die noch nicht im Zuge der frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid vollständig durch den G-BA bewertet worden sind.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Für die Ableitung des Zusatznutzens von Dulaglutid sind die Ergebnisse sämtlicher für die vorliegende Fragestellung relevanter Studien einzubeziehen und bei Vorliegen mehrerer Studien zudem eine metaanalytische Auswertung zu erwägen. Dies ist unabhängig davon, ob eine Studie bereits in einer frühen Nutzenbewertung durch den G-BA bewertet worden ist.

Aufgrund dieses Einschlusskriteriums schließt der pU die in der ersten Nutzenbewertung von Dulaglutid (A15-07) bewertete Studie AWARD-4 aus der vorliegenden Nutzenbewertung aus [28]. In dieser Studie wurden Patientinnen und Patienten untersucht, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird. Das vorliegende Dossier ist somit für Fragestellung D für die Patientengruppe mit dem Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung inhaltlich unvollständig. Eine weitere Erläuterung ist Abschnitt 2.6.1 zu entnehmen.

2.8.5.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 D)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.5.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in Studienregistern sicherzustellen.

Studienselektion

Wie im Abschnitt 2.8.5.2 dargestellt, sind die Einschlusskriterien des pU nicht geeignet, um Studien, die bereits in der vorangegangenen frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid [28] vollständig durch den G-BA bewertet wurden, in die vorliegende Nutzenbewertung einzuschließen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde die Studie AWARD-4 als zusätzliche relevante Studie identifiziert. Der pU schließt die Studie AWARD-4 über das Kriterium „neue Evidenz“ bei der Studienselektion aus seiner Nutzenbewertung aus. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die vorliegende Bewertung sind in Abschnitt 2.6.1 erläutert.

2.8.5.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, umfasst die RCT AWARD-7. In dieser Studie wird Dulaglutid mit Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin, bei Patientinnen und Patienten mit moderater und schwerer chronischer Nierenerkrankung verglichen.

Der Studienpool des pU ist für einen Teil der vorliegenden Fragestellung D inhaltlich unvollständig, da der pU die RCT AWARD-4 über das Kriterium „neue Evidenz“ bei der Studienselektion aus seiner Nutzenbewertung ausschließt. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die vorliegende Bewertung sind in Abschnitt 2.6.1 erläutert. Die folgenden Kommentare beziehen sich daher ausschließlich auf die Studie AWARD-7.

2.8.5.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 D)

2.8.5.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Die Beschreibung des pU zum Studiendesign und zur Patientenpopulation der Studie AWARD-7 ist ausreichend. Eine ausführliche Beschreibung der Studie AWARD-7 befindet sich in Abschnitt 2.6.1.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In Modul 4 D, Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers beschreibt der pU die von ihm eingeschlossene Studie AWARD-7 zusammenfassend, ohne eine Einschätzung zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu geben.

In Modul 4 D Abschnitt 4.4.2.1 beschreibt der pU, dass keine Hinweise vorlägen, dass die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie AWARD-7 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar wären. Er begründet dies damit, dass sich in Subgruppenanalysen zur Abstammung (weiß vs. nicht weiß; [hispanisch oder lateinamerikanisch] vs. [weder hispanisch noch lateinamerikanisch]), Land (USA vs. Brasilien + Mexiko vs. Europa [Ungarn, Polen, Rumänien, Spanien, Ukraine] + Südafrika) und OECD-Land (ja vs. nein) keine relevanten Effektmodifikationen ergeben hätten.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.8.5.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 D (Anhang 4-E).

Die verwendete Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 D, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Die Einschätzungen zum endpunktübergreifenden und zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.2.2 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1 und Anhang 4-F) des Dossiers.

Das geplante Vorgehen des pU zur Bewertung des Verzerrungspotenzials ist sachgerecht. Der Bewertung der endpunktübergreifenden Verzerrungsaspekte für die Ergebnisse aus der Studie AWARD-7 wird zugestimmt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs als niedrig. Die Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch wegen UEs bewertet der pU aufgrund des offenen Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt. Den Einschätzungen wird nur für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zugestimmt. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller übrigen Endpunkte (Gesamtmortalität, Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium, SUEs, schwere sowie nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien und akute Pankreatitis) wird entgegen der Bewertung des pU als hoch eingestuft. Grund dafür ist der hohe bzw. unklare Anteil an Patientinnen und Patienten, die nicht bis zum Studienende beobachtet wurden. Es brachen 36 (18,7 %) Patientinnen und Patienten im Dulaglutid-Arm und 31 (16,0 %) Patientinnen und Patienten im Kontrollarm die Studie ab. Davon haben 2 (Dulaglutid) bzw. 6 (Insulin glargin) Personen die Studie wegen Tod abgebrochen. Somit liegen für den Endpunkt Gesamtmortalität hohe Anteile ($> 10\%$) an unvollständigen Beobachtungen vor. Für die anderen Endpunkte fehlen Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten vor Abbruch der Studie bereits ein Ereignis für diese Endpunkte hatten und damit vollständig beobachtet wurden.

Über die vom pU dargestellten Endpunkte hinaus wurde zusätzlich der Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für die Bewertung herangezogen. Für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten wurde das Verzerrungspotenzial nachträglich bewertet und ebenfalls aufgrund des unklaren Anteils an vollständig beobachteten Patientinnen und Patienten sowie der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

2.8.5.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.8.5.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Statistische Methodik und Effektmaße

Das Dossier enthält in Modul 4 D (Abschnitt 4.2.5.2.3) Angaben zur statistischen Methodik zum Vergleich der beiden Behandlungsarme, welche vom pU eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Die Methodik ist weitgehend sachgerecht. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Der pU verwendet zur Auswertung binärer Endpunkte das RR als Effektmaß. In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm der Anteil aufgetretener Ereignisse $< 1\%$ beträgt, berichtet der pU das POR. Das POR bietet nur in bestimmten Situationen eine gute Approximation des RR. Basierend auf den Untersuchungen von Brockhaus et al. [52] wird das POR bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$) nur dann als Schätzer für das RR verwendet, wenn das beobachtete POR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten

Abweichung zwischen den in der Publikation in Tabelle III angegebenen maximalen Effektstärken lag.

In Fällen, in denen eigene Berechnungen durchgeführt wurden und in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurden Effekt und zugehöriges Konfidenzintervall mit einer Stetigkeitskorrektur von 0,5 Personen mit Ereignis in beiden Behandlungsarmen geschätzt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU beschreibt in Modul 4 D, Abschnitt 4.2.5.4, die in der Studie AWARD-7 für den primären Endpunkt geplanten Sensitivitätsanalysen und verweist zur Übersicht aller Sensitivitäts- und Zusatzanalysen auf den Studienbericht. In diesem liegen für die in der Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ($PG < 54 \text{ mg/dl}$ bzw. $PG \leq 70 \text{ mg/dl}$), HbA1c (ergänzend dargestellt) sowie Körpergewicht (ergänzend dargestellt) Auswertungen vor, die Daten der Patientinnen und Patienten nach Gabe einer Notfallmedikation (zusätzliche Therapie aufgrund einer schweren, fortwährenden Hyperglykämie oder Anschlussbehandlung nach einem dauerhaften Abbruch der Studienmedikation) berücksichtigen. In den vom pU in Modul 4 D vorgelegten Auswertungen zu diesen Endpunkten, wurden hingegen Ereignisse bzw. Werte nach Gabe einer Notfallmedikation nicht berücksichtigt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden abweichend vom pU die Auswertungen aus dem Studienbericht unter Berücksichtigung der Daten auch nach Gabe einer Notfallmedikation herangezogen (siehe Abschnitt 2.8.5.4.3.2).

2.8.5.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

In die vorliegende Fragestellung D gehen grundsätzlich die gleichen patientenrelevanten Endpunkte ein wie in Fragestellung B.

Alle eingeschlossenen Endpunkte werden im Folgenden aufgeführt. Eine ausführliche Kommentierung findet sich zudem für alle Endpunkte, bei denen sich Abweichungen gegenüber Fragestellung B bei den Endpunkten, deren Operationalisierung oder der spezifischen Datensituation der eingeschlossenen Studie ergeben. Ansonsten finden sich die Endpunktkomentierungen in der Kommentierung zu Fragestellung B (siehe Abschnitt 2.8.3.4.3.2).

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Todesfälle wurden von einem externen unabhängigen Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise adjudiziert.

Morbidität

Der Endpunkt Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium (siehe unten) wird abweichend vom Vorgehen des pU der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt im Dossier keine Daten zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt
- SUEs: eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: teilweise eingeschlossen

Der pU legt in Modul 4 D Auswertungen zu verschiedenen UEs von besonderem Interesse vor. Dies sind akute Pankreatitis, kardiovaskuläre Ereignisse, allergische Reaktionen / Überempfindlichkeit, nierenbezogene unerwünschte Ereignisse sowie Schilddrüsen-Neoplasien / -Hyperplasien.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Hypoglykämien
 - nicht schwere Hypoglykämien

Der pU legt im Dossier (Modul 4 D) verschiedene Auswertungen zu dem Endpunkt nicht schwere Hypoglykämien vor:

- nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ($PG < 54 \text{ mg/dl}$): eingeschlossen
- nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ($PG \leq 70 \text{ mg/dl}$): eingeschlossen
- nächtliche, bestätigte Hypoglykämien ($PG < 54 \text{ mg/dl}$): nicht eingeschlossen

Analog zu Fragestellung B werden die nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien in die Bewertung eingeschlossen. Der pU legt allerdings in Modul 4 D Auswertungen vor, in denen Ereignisse bzw. Werte nicht berücksichtigt werden, die nach Gabe einer Notfallmedikation (zusätzliche Therapie aufgrund einer schweren, fortwährenden Hyperglykämie, Anschlussbehandlung nach einem dauerhaften Abbruch der Studienmedikation) auftraten. Dies ist nicht sachgerecht. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden abweichend vom pU die Auswertungen aus den Studienunterlagen unter Berücksichtigung der Daten nach Gabe einer Notfallmedikation herangezogen. (siehe Abschnitt 2.8.5.4.3.1).

In Fragestellung D liegen zudem Auswertungen zu nächtlichen, bestätigten Hypoglykämien vor. Diese werden entgegen dem Vorgehen des pU nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. In die Auswertung gingen jegliche Hypoglykämien, unabhängig von Schweregrad oder Symptomatik ein, die durch einen PG < 54 mg/dl bestätigt wurden und während der Nacht (Zeitraum zwischen Schlafengehen und Aufwachen) auftraten. Nicht symptomatische Blutzuckerabweichungen werden jedoch nicht als patientenrelevant erachtet. Es werden nur Operationalisierungen zu Hypoglykämien in die vorliegende Bewertung eingeschlossen, die sowohl die Symptomatik, als auch die Bestätigung durch die Messung des Blutzuckerwerts berücksichtigen.

Unabhängig davon sind Unterschiede beim Auftreten von Hypoglykämien zu bestimmten Tageszeiten schwer zu interpretieren. Auch in den Empfehlungen der ADA und der European Association for the study of Diabetes finden sich keine Angaben, die eine differenzierte Betrachtung nach Tageszeiten empfehlen [60,61]. Zudem gibt es Anhalte dafür, dass das zeitliche Auftreten von Hypoglykämien in Verbindung mit dem jeweiligen Wirkprofil des verwendeten Insulins auch vom Zeitpunkt der Gabe abhängen kann. In der Fachinformation von Insulin glargin [46] wird etwa darauf hingewiesen, dass es bei der Verwendung von Insulin glargin aufgrund der länger anhaltenden Wirkung vermehrt zu Hypoglykämien in den frühen Morgenstunden kommen kann. In der vorliegenden Studie AWARD-7 sollte Insulin glargin vor dem Schlafengehen verabreicht werden, während im Vergleichsarm Dulaglutid 1-mal wöchentlich zu derselben Tageszeit verabreicht wird, sodass das Ergebnis potenziell verzerrt sein könnte. Daher wäre das Ergebnis auch bei richtiger Operationalisierung nicht interpretierbar.

- schwere Hypoglykämien: eingeschlossen

Analog zu Fragestellung B legt der pU in Modul 4 D eine angepasste Operationalisierung der schweren Hypoglykämien vor. Dieses Vorgehen ist adäquat. Allerdings sind in der vom pU in Modul 4 D dargestellten Auswertung Ereignisse, die nach Gabe einer Notfallmedikation auftraten nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.8.5.4.3.1). Andere Auswertungen liegen in den Studienunterlagen nicht vor. Aus den Studienunterlagen geht allerdings hervor, dass maximal 1 Patientin oder 1 Patient im Dulaglutid-Arm eine Notfallmedikation erhalten hat. Richtung und Ausmaß des Effekts werden durch die Nichtberücksichtigung dieser Patientin bzw. dieses Patienten nicht beeinflusst. Die Ergebnisse dieses Endpunkts werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

- akute Pankreatitis: eingeschlossen

Der Endpunkt akute Pankreatitis wurde analog zu Fragestellung B operationalisiert und wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

- nierenbezogene unerwünschte Ereignisse: teilweise eingeschlossen
 - Nierenbezogenes Ereignis von Interesse: Anstieg des Serumkreatininspiegels $\geq 30\%$ im Vergleich zu Behandlungsbeginn: nicht eingeschlossen
 - Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium: eingeschlossen

Für Fragestellung D legt der pU Auswertungen zu nierenbezogenen unerwünschten Ereignissen vor. Der Anstieg des Serumkreatininspiegels im Vergleich zu Behandlungsbeginn stellt keinen patientenrelevanten Endpunkt dar und wird nicht eingeschlossen. Die Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium, definiert als chronische Nierenerkrankung Stadium V, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (Beginn einer Dialyse oder Nierentransplantation) oder $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ hingegen umfasst ausschließlich schwerwiegende Ereignisse und wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Entgegen dem Vorgehen des pU wird der Endpunkt allerdings der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)
 - Diarrhö (PT, UE)
 - Übelkeit (PT, UE)
 - Erbrechen (PT, UE)

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Daten zu den Ereignissen der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und der darin enthaltenen PTs Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen nicht als separate Endpunkte heranzieht.

Zusätzliche ergänzende Endpunkte

- Veränderung des HbA1c-Werts zum Ausgangswert: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Entgegen den vom pU in Modul 4 D dargestellten Auswertungen ohne Berücksichtigung der Ereignisse nach Gabe einer Notfallmedikation, werden Auswertungen aus den Studienunterlagen ergänzend dargestellt, die die aufgetretenen Ereignisse inklusive der Ereignisse nach Gabe einer Notfallmedikation berücksichtigen (siehe Abschnitt 2.8.5.4.3.1).

- Veränderung des Körpergewichts: ergänzende Darstellung
- Veränderung des BMI: ergänzende Darstellung

Die Veränderung des Körpergewichts und des BMI unter antidiabetischer Behandlung werden ergänzend dargestellt.

2.8.5.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.6.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.8.5.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 D in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Die Methodik ist sachgerecht.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht in Modul 4 D für die von ihm betrachteten Endpunkte eine Reihe von Subgruppenmerkmalen. Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die im Folgenden genannten Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Alter (< 65 Jahre / $\geq$ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Stadium der chronischen Nierenerkrankung (3a / 3b / 4)
- Region (OECD-Land [ja / nein])

Die genannten Merkmale waren bis auf das Merkmal OECD-Land für die Studie AWARD-7 prädefiniert. Der pU gibt in Modul 4 D Abschnitt 4.2.5.5 an, das Merkmal OECD-Land zusätzlich zu den prädefinierten Subgruppenmerkmalen auszuwerten, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den relevanten Versorgungskontext zu beurteilen und bezieht sich dabei auf das Vorgehen des IQWiG [62,63]. Da es sich bei dem Merkmal OECD-Land um eine etablierte Gruppendifinition handelt, wird das Merkmal trotz fehlender Präspezifikation herangezogen.

Für die Identifikation einer möglichen Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere legt der pU keine geeigneten Subgruppenauswertungen vor. Der pU zieht zwar den Trennwert für das Merkmal HbA1c zu Studienbeginn ($\text{HbA1c zu Studienbeginn} < \text{Median [8,45 \%]} / \text{HbA1c zu Studienbeginn} \geq \text{Median [8,45 \%]}$) heran; dieser ermöglicht aber keine sinnvolle Abgrenzung der Patientengruppen und stellt demnach keine sinnvolle Schweregradeinteilung für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dar.

2.8.5.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 D)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid herangezogen.

2.8.5.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 D)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid herangezogen.

2.8.5.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 D)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid herangezogen.

2.8.5.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 D)

2.8.5.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, zum Nachweis des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die RCT AWARD-7 einzuschließen. Die Methodik der Studie entspräche den internationalen Standards der GCP. Die Studie ordnet der pU der Evidenzklasse 1b zu. Das Verzerrungspotenzial der Studie sowie für einen Großteil der Endpunkte bewertet er als niedrig. Alle von ihm berücksichtigten Endpunkte sind aus Sicht des pU valide, patientenrelevant und mit Ausnahme der UEs, in denen auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten seien, adäquat operationalisiert.

Zusammenfassend gibt der pU an, dass die Studie AWARD-7 eine hohe qualitative Ergebnissicherheit und die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte eine hohe Validität bieten würden. Es ließen sich daher für statistisch signifikante Ergebnisse Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten.

Die Einschätzung des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial ist sachgerecht, auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird in den Abschnitten 2.6.2.2 und 2.8.5.4.2 eingegangen. Entgegen der Einschätzung des pU werden aufgrund des endpunktspezifisch hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse aller eingeschlossenen Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.6.2.3).

2.8.5.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet auf Basis der Studie AWARD-7 in der Gesamtschau für Patientinnen und Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und die eine moderate oder schwere chronische Nierenerkrankung aufweisen, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Er begründet dies damit, dass sich in der Gesamtschau aller statistisch signifikanten Unterschiede in der Studie AWARD-7 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 zeigen würden. Diese Vorteile würden auch nicht durch den Nachteil von Dulaglutid bei dem Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UEs infrage gestellt werden.

Der pU äußert sich in diesem Abschnitt zudem zu der von ihm für die vorliegende Nutzenbewertung ausgeschlossenen Studie AWARD-4. Er gibt an, dass der Nachweis des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits durch die Studie AWARD-4 erbracht worden sei und der G-BA basierend auf diesen Ergebnissen einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschlossen hätte. Aus Sicht des pU hat das Bewertungsergebnis der Studie AWARD-7 keinen fazitrelevanten Einfluss auf das Bewertungsergebnis der Studie AWARD-4 und zeige für Patientinnen und Patienten mit moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung einen weiteren Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er begründet dies damit, dass es zwischen den Studien nur eine Schnittmenge von 5 % in Bezug auf Patientinnen und Patienten mit vorheriger chronischer Nierenerkrankung Stadium 3 geben würde. Die Studien AWARD-4 und AWARD-7 würden daher aus Sicht des pU 2 weitgehend disjunkte Patientenpopulationen behandeln, weswegen die Ergebnisse der beiden Studien unabhängig voneinander zu betrachten seien.

Der pU verweist zudem auf die in Modul 4 E des Dossiers dargestellte Studie REWIND, in die Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen wurden. Aus Sicht des pU können dieser Studie auch für die in Fragestellung D betrachteten Patientinnen und Patienten relevante Ergebnisse entnommen werden, da auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren, die mit Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) behandelt wurden. Auf Basis der Ergebnisse der Studie REWIND leitet der pU für diejenigen Patientinnen und Patienten der Fragestellung D, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich des Studienpools (siehe Abschnitt 2.6.1), der Auswahl und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.6.2) sowie der Auswahl der relevanten Auswertungen (siehe Abschnitt 2.8.5.4.3.2).

Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid bei Patientinnen und Patienten, die mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, sind in Abschnitt 2.6.3 dargestellt.

Die vom pU vorgelegte Auswertung der Gesamtpopulation der Studie REWIND ist entgegen der Einschätzung des pU nicht geeignet um Aussagen für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko in der vorliegenden Fragestellung D abzuleiten (siehe Abschnitt 2.2 und Anhang A).

2.8.5.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 D)

2.8.5.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid eingesetzt.

2.8.5.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid herangezogen.

2.8.5.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.8.5.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.8.5.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A-E, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A-E (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß Fachinformation [23]. Demnach wird Dulaglutid zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 unterstützend zu Diät und Bewegung angewendet

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist oder
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus [23].

Die Zielpopulation wird weiter in 4 Fragestellungen aufgeteilt (siehe Abschnitt 2.2). Der pU fügt zusätzlich eine Fragestellung E hinzu, auf welche in Abschnitt 3.1.4 näher eingegangen wird. Die Zielpopulation dieser Fragestellung beinhaltet laut pU erwachsene Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass es neuer Antidiabetika bedarf, die das Risiko für das Auftreten von schweren kardiovaskulären Ereignissen und mikrovaskulären Komplikationen senken sowie eine adäquate glykämische Kontrolle ermöglichen, ohne dabei das Risiko für Hypoglykämien zu erhöhen. Weiterhin bedarf es laut pU Antidiabetika mit positiven Effekten auf die Gewichtsentwicklung sowie eine flexible Integration der Therapie in den Alltag zur Steigerung der Adhärenz. Dulaglutid soll den therapeutischen Bedarf abdecken und sei dabei auch für Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geeignet.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU erläutert, dass nur eingeschränkt Daten zur Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 2 vorliegen. Er stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Fragestellungen A bis D auf den Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Semaglutid [64]. Der pU weist demnach eine kumulierte Anzahl von 1 969 100 bis 2 184 100 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellungen A bis D aus. Eine Übersicht über die nach den einzelnen Fragestellungen differenzierten Patientenzahlen des pU findet sich in Tabelle 31.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der jeweiligen Patientenzahlen aus dem Beschluss des G-BA zu Semaglutid aus dem Jahr 2019 [64] ist grundsätzlich nachvollziehbar, da die Zielpopulation des Wirkstoffes in den jeweiligen Fragestellungen der Zielpopulation von Dulaglutid entspricht.

Zur Einordnung der vom pU ausgewiesenen Patientenzahlen der Fragestellungen A bis D erfolgt ein Abgleich mit dem aktuellen Beschluss des G-BA zu Dapagliflozin aus dem Jahr 2019 [65]. Der G-BA berücksichtigt in dem Beschluss die Daten des Arbeitspapiers des IQWiG [66] zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 in den entsprechenden Therapiesituationen [67]. Die Patientenzahlen basieren auf Versorgungsdaten der GKV, die vor dem Hintergrund der Datentransparenzverordnung (DaTraV) beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) ausgewertet wurden.

Tabelle 31 stellt die vom pU ausgewiesenen Patientenzahlen und die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem G-BA-Beschluss zu Dapagliflozin [65] gegenüber.

Tabelle 31: Gegenüberstellung der Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	GKV-Zielpopulation des pU	GKV-Zielpopulation im Beschluss des G-BA zu Dapagliflozin [65]
Dulaglutid	erwachsene Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus, unterstützend zu Diät und Bewegung	1 969 100–2 184 100	2 108 000
	Fragestellung A	522 500	364 000
	Fragestellung B	670 500	642 000
	Fragestellung C	326 100–341 100	440 000
	Fragestellung D	450 000–650 000	662 000
a. Angabe des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Insgesamt schließt die vom pU angegebene Spanne der GKV-Zielpopulation die kumulierte Anzahl der Patientinnen und Patienten der Fragestellungen A bis D aus dem G-BA-Beschluss zu Dapagliflozin ein.

Mögliche Ursachen für die divergenten Angaben zum Umfang der Medikationsgruppen lassen sich insbesondere in Unterschieden zwischen den verwendeten Datenbanken, den Betrachtungsjahren und der Operationalisierung zur Identifikation der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 identifizieren. Weiterhin ergeben sich aus den Datensätzen Abweichungen im Hinblick auf den Einsatz eines Hochrechnungsfaktors und dem verwendeten GKV-Anteil. Darüber hinaus umfassen die im Beschluss zu Dapagliflozin [65] beschlossenen Patientenzahlen in Fragestellung B, C und D umfassender mögliche

Kombinationspartner. In Fragestellung C werden im Beschluss zu Dapagliflozin [65] hierbei zudem Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die eine Monotherapie mit Basalinsulin und eine Monotherapie mit Bolusinsulin erhalten. Gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie des Typ-2-Diabetes [48] kann bei einer Behandlung mit mindestens 2 antidiabetischen Wirkstoffen und unzureichender Symptomkontrolle auch eine Umstellung auf eine Insulinmonotherapie angezeigt sein.

Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass sich die im Arbeitspapier ausgewiesenen Zahlen der DaTraV-Versorgungsdaten auf das Datenjahr 2013 beziehen und damit eine eingeschränkte Aktualität aufweisen [66]. Aufgrund der zunehmenden Prävalenz in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 könnten im Jahr 2020 insgesamt mehr Patientinnen und Patienten in die Zielpopulation entfallen.

Die Zulassung von Dulaglutid [23] beinhaltet die Einschränkung, dass bei Patientinnen und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die Gabe von Dulaglutid nicht empfohlen wird. Dies berücksichtigt der pU nicht, wobei es sich hier voraussichtlich um einen geringen Anteil handelt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU vergleicht die im Versorgungsatlas des Zentralinstitutes für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) angegebenen Prozentpunkte für die Prävalenz der Jahre 2009 und 2015 sowie für die Inzidenz der Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahre in den Jahren 2012 und 2014 [68]. Auf Basis seines Vergleiches interpretiert er einen Anstieg der Prävalenz sowie einen leicht fallenden Trend der Inzidenz. Der pU geht davon aus, dass innerhalb der nächsten 5 Jahre mit keinen wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Prävalenz und der Inzidenz zu rechnen ist.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden für Fragestellung D Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5.3). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Fragestellung D nach Kombinationstherapie mit einem kurz wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) und Kombinationstherapie mit einem lang wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) unterteilt. Die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit Kombinationstherapie mit einem kurz wirksamen Insulin wird wiederum nach dem Therapieziel der normnahen Blutzuckereinstellung und dem Therapieziel der nicht normnahen Blutzuckereinstellung unterteilt. Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation für die Fragestellung D liegen im Dossier keine Angaben vor.

Der pU liefert im Rahmen der Fragestellung E Angaben zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und beansprucht für diese Teilpopulation einen therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Zu den Anteilen dieser Teilpopulation an der jeweiligen Zielpopulation für die Fragestellungen A-D liegen im Dossier die folgenden Angaben vor:

Der pU entnimmt zunächst dem Dossier von Semaglutid (Modul 3 E) [69] eine Prävalenz von kardiovaskulären Komorbiditäten bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 von 48 %. Der Anteilswert wurde anhand von Sekundärdaten aus der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) ermittelt. Für die Bestimmung des Umfangs der Zielpopulation wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer gesicherten Diagnose gemäß der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision (ICD-10-Code E11 „Diabetes mellitus Typ 2“) und mindestens einer Verordnung für ein diabetesspezifisches Arzneimittel mit dem Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Code¹ A10 im Zeitraum von Januar 2016 bis Dezember 2016 berücksichtigt. Von diesen Patientinnen und Patienten wurden schließlich diejenigen identifiziert, die von Januar 2014 bis Dezember 2016 eine manifestierte kardiovaskuläre Erkrankung, unter anderem definiert durch eine gesicherte ICD-10-Diagnose eines vorangegangenen Myokardinfarkts, einer asymptomatischen kardialen Ischämie, einer Herzinsuffizienz oder einer chronischen Nierenerkrankung $\geq$ Grad 3, hatten. Den aus den Patientenzahlen errechneten Anteilswert von 48 % zieht der pU als untere Grenze für die weitere Berechnung der Zielpopulation heran.

Für die obere Grenze der vom pU definierten Teilpopulation legt er eine Analyse der Patient-INSIGHTS-Analytics(PIA)-Datenbank [71] zugrunde. Die Datenbank des Unternehmens Insight Health greift auf die in Apothekenrechenzentren eingereichten GKV-Rezepte im ambulanten Sektor zurück. Der pU gibt an, dass die PIA-Daten circa 77 % aller abgerechneten GKV-Rezepte abbilden. Für die Bestimmung des Umfangs der Zielpopulation wurden zunächst erwachsene, gesetzlich krankenversicherte Patientinnen und Patienten mit der Verordnung eines Antidiabetikums mit dem ATC-Code¹ A10 im Zeitraum Juli 2017 bis Juni 2019 berücksichtigt. Weiterhin bestimmt der pU diejenigen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die im gleichen Quartal mindestens 1 der aus Sicht des pU relevanten Ko-Medikationen auf Basis der ATC-Codes¹ in Gruppe C (kardiovaskuläres System) verordnet bekommen haben. Der pU ermittelt anhand des Datensatzes eine Gesamtzahl von 5 807 102 diagnostizierten gesetzlich versicherten Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wovon 4 896 771 mindestens 1 der zuvor selektierten Ko-Medikationen erhalten haben. Der so ermittelte Anteil von 84 % beinhaltet Typ-2-Diabetikerinnen und -Diabetiker sowohl mit kardiovaskulären Risikofaktoren (beispielsweise erfasst über eine Diuretikatherapie oder eine Therapie mit Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen) als auch mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

Der pU beschreibt die wesentlichen Schritte der Sekundärdatenanalyse zur Herleitung der oberen Grenze der Zielpopulation. Das Vorgehen zur Selektion und Bestimmung ihrer Größe können anhand der Angaben in Modul 3E im Dossier sowie insbesondere der zugrunde liegenden Datenquelle [71], die keinen Analysebericht enthält, nicht vollständig nachvollzogen werden. Für eine transparente Darstellung von Sekundärdatenanalysen wird eine Orientierung

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit DDD des DIMDI. Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2019 [70].

an Berichtsstandards wie z. B. der standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [72].

Bei dem vom pU gewähltem Vorgehen bleiben somit inhaltliche Unklarheiten bestehen. Diese betreffen insbesondere folgende Punkte:

Die PIA-Datenbank basiert auf ambulanten GKV-Rezepten, die keine ICD-Diagnoseschlüssel abbilden. Wie auch vom pU selbst diskutiert, kann somit eine mögliche Differenzierung zwischen den Diabetestypen nur bedingt erfolgen. Darüber hinaus ist eine Differenzierung der Begleiterkrankungen nur bedingt möglich, da ihre zugrunde liegenden Indikationen gemäß ICD-10-Codes ebenfalls nicht auf den GKV-Rezepten abgebildet sind.

Die Auswertung von Verordnungen der Ko-Medikationen ausschließlich im gleichen Quartal ist grundsätzlich mit Unsicherheit behaftet, da Patientinnen und Patienten länger als 1 Quartal mit einer Verordnung auskommen können, zumal bei chronischen Erkrankungen eine kontinuierliche Behandlungsdauer und entsprechend große Packungsgrößen vorgesehen sind. Der pU stellt allerdings in Modul 3E des Dossiers dar, dass Berechnungen mit variierendem zeitlichen Abstand der Verordnungen keine wesentlichen Auswirkungen auf den berechneten Anteil der Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren hatten. Diese Aussage lässt sich anhand der dem Dossier beigelegte Datenquelle [71] nicht überprüfen.

Die standardisierte Hochrechnung der PIA-Daten auf die gesamte GKV-Population erfolgt pro Pharmazentralnummer und Datenmonat anhand eines individuellen Hochrechnungsfaktors. Da die für die vorliegende Routinedatenanalyse relevanten Hochrechnungsfaktoren weder in dem zu bewertenden Dossier noch in der zugrunde liegenden Datenquelle [71] näher erläutert bzw. quantifiziert werden, lässt sich die standardisierte Hochrechnung auf die gesamte GKV-Population nicht vollständig reproduzieren.

Die Kriterien der zugrunde liegenden Routinedatenanalysen beider Anteilswerte unterliegen hinsichtlich der Zielpopulation unterschiedlichen Operationalisierungen der pUs, die sich jeweils auch in den Einschlusskriterien der zugehörigen klinischen Studien des jeweiligen Arzneimittels widerspiegeln. Die Übertragbarkeit des Anteils aus dem Dossier zu Semaglutid ist für die Bestimmung der Zielpopulation von Dulaglutid aufgrund der sich daraus ergebenden potenziellen Unterschiede in den Patientencharakteristika mit Unsicherheit behaftet.

In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Spanne von Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (untere Grenze) und Patientinnen und Patienten sowohl mit kardiovaskulären Risikofaktoren als auch mit kardiovaskulären Erkrankungen (obere Grenze) mit Unsicherheit behaftet.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A-E, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A-E (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Der G-BA hat für die Fragestellungen folgende Einzelwirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

a) Als Monotherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist (Fragestellung A):

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

b) Im Rahmen einer Kombinationstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (Fragestellung B):

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid² oder
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist

c) Im Rahmen einer Kombinationstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (Fragestellung C):

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin² oder
- Humaninsulin + Liraglutid² oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

d) Im Rahmen einer Kombinationstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (Fragestellung D):

- die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin² oder Liraglutid²). Außerdem weist der G-BA darauf hin, dass im Rahmen einer intensivierten konventionellen Therapie die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert gilt.

² 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.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Dulaglutid und der von ihm dargestellten Einzelkomponenten der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Fachinformationen [23,24,73-78]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Therapie aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind weitestgehend nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [23,24,73-78]. Neben der zugelassenen Dosierung nach der Fachinformation gibt der pU für alle Wirkstoffe zusätzlich die definierten Tagesdosen (DDD) an. Für Liraglutid setzt er den Verbrauch ausschließlich gemäß der DDD [79] mit 1,5 mg an. Laut Fachinformation [24] beträgt die Dosierung jedoch 1,2 mg bis 1,8 mg.

Der Verbrauch von Humaninsulin (Neutrales-Protamin-Hagedorn[NPH]-Insulin), der konventionellen Insulintherapie (CT) (Mischinsulin) und der ICT richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [80] zugrunde.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten für Dulaglutid sowie den Einzelkomponenten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2019 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen findet sich in Tabelle 32.

Tabelle 32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in € ^a
Liraglutid	Einmalnadeln	61,69
Humaninsulin (NPH-Insulin), konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin), intensivierte konventionelle Insulintherapie, je:	Einmalnadeln	61,69–185,07
	Lanzetten	7,12–21,36
	Blutzuckerteststreifen	135,05–405,15
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Für die Anwendung von Liraglutid setzt der pU Kosten für Einmalnadeln an. Die Kostenberechnung ist nachvollziehbar.

Für die Behandlung mit Humaninsulin (NPH-Insulin) und der CT (Mischinsulin) setzt der pU jeweils Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln an. Die Kostenberechnung ist größtenteils nachvollziehbar. Ausgehend von einem 1- bis 2-mal täglichen Verbrauch für die Behandlung mit NPH- bzw. Mischinsulin ergeben sich für die Obergrenze niedrigere Kosten für Einmalnadeln. Die Kosten für die Untergrenze sind nachvollziehbar. Es ergeben sich weiterhin rundungsbedingt geringfügig höhere Kosten für Lanzetten.

Im Rahmen des Humaninsulinregimes ICT ergeben sich mit einem anzusetzenden Verbrauch von Blutzuckerteststreifen und Lanzetten sowie von Einmalnadeln höhere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation bei der Anwendung von Humaninsulin jeweils Kosten für ein Blutzuckermessgerät, eine Stechhilfe sowie einen Insulinpen veranschlagt werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU stellt die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels sowie die Kosten für die Einzelkomponenten der Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapien dar, ohne diese zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient zu summieren.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Dulaglutid (1240,98 €) sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 35 in Abschnitt 4.4. In der tabellarischen Darstellung der Jahrestherapiekosten bildet der pU nur Arzneimittelkosten ab. Die vom pU berechneten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind Tabelle 32 in Abschnitt 3.2.4 gesondert zu entnehmen.

Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Glibenclamid, Glimepirid, Metformin und Empagliflozin beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten bei einer Therapie mit Liraglutid und Humaninsulin (NPH-Insulin), der konventionellen Insulintherapie (Mischinsulin) und der ICT enthalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Unter Berücksichtigung der Dosierung gemäß Fachinformation [24] ergibt sich für Liraglutid statt der vom pU angesetzten Einzeldosierung nach DDD eine Spanne für den empfohlenen Verbrauch. Es ergeben sich dadurch entsprechend niedrigere bzw. höhere Kosten. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Humaninsulin.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen von Dulaglutid. Er geht für die Monotherapie von einem geringen Einsatz, jedoch von einem

verstärkten Einsatz im Rahmen der Kombinationstherapien aus. Er gibt an, dass darüber hinaus Gegenanzeigen zur Gabe von Dulaglutid bezüglich der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder der sonstigen Bestandteile des Präparats bestehen. Er erwartet aufgrund dessen jedoch keine Einschränkung des Umfangs der Zielpopulation.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU zieht zur Bestimmung der Patientenzahlen den Beschluss des G-BA zu Semaglutid aus dem Jahr 2019 [64] heran. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich nachvollziehbar, da die Zielpopulation des Wirkstoffes in den jeweiligen Fragestellungen der Zielpopulation von Dulaglutid entspricht. Allerdings finden sich im aktuelleren Beschluss des G-BA zu Dapagliflozin aus dem Jahr 2019 [65] abweichende Angaben zu den Patientenzahlen. Die vom pU angegebene Spanne der gesamten GKV-Zielpopulation, d. h. der kumulierten Anzahl der Patientinnen und Patienten der Fragestellungen A bis D, schließt die entsprechende Angabe aus dem G-BA-Beschluss zu Dapagliflozin ein. In den einzelnen Fragestellungen A bis D ergeben sich abweichende Patientenzahlen.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Dulaglutid sind plausibel.

Der pU macht Angaben zu den Jahrestherapiekosten der Einzelkomponenten des zu bewertenden Arzneimittels sowie der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien. Die Arzneimittelkosten für Glibenclamid, Glimepirid, Metformin und Empagliflozin sind plausibel. Unter Berücksichtigung der Dosierung gemäß Fachinformation [24] ergibt sich für Liraglutid eine Spanne für den empfohlenen Verbrauch und dadurch ergeben sich entsprechend niedrigere bzw. höhere Kosten.

Für Humaninsulin ergeben sich im Rahmen der ICT höhere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für eine Behandlung mit NPH- bzw. Mischinsulin ergeben sich für die Obergrenze niedrigere Kosten für Einmalnadeln und rundungsbedingt geringfügig höhere Kosten für Lanzetten. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Humaninsulin.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dulaglutid ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Dulaglutid sind je nach Fragestellung, unterschiedlich.

Tabelle 33 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 33: Dulaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	Monotherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist	▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin ^d	Zusatznutzen nicht belegt
C	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens 2</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin ^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid ^c oder ▪ Humaninsulin ^e	Zusatznutzen nicht belegt
D	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem kurz wirksamen Insulin</u> (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^c oder Liraglutid ^c)	<i>Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung:</i> Zusatznutzen nicht belegt
	<i>Therapieziel nicht normnahe Blutzuckereinstellung^f:</i> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen		
	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem lang wirksamen Insulin</u> (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren		Zusatznutzen nicht belegt

a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA

b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

c. Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der relevanten Studien für Empagliflozin [6] bzw. Liraglutid [7]).

d. wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist

e. wenn Metformin, Empagliflozin^c oder Liraglutid^c gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

f. zielwertgerichtete Therapie auf einen einheitlichen Nüchternplasmaglukosewert < 154 mg/dl (100 bis 150 mg/dl für Insulin glargin bzw. 120 bis 180 mg/dl für Insulin lispro)

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 34: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Dulaglutid	Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2	1 969 100– 2 184 100	Der pU zieht zur Bestimmung der Patientenzahlen den Beschluss des G-BA zu Semaglutid aus dem Jahr 2019 [64] heran. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich nachvollziehbar, da die Zielpopulation des Wirkstoffes in den jeweiligen Fragestellungen der Zielpopulation von Dulaglutid entspricht. Allerdings finden sich im aktuelleren Beschluss des G-BA zu Dapagliflozin aus dem Jahr 2019 [65] abweichende Angaben zu den Patientenzahlen. Die vom pU angegebene Spanne der gesamten GKV-Zielpopulation, d. h. der kumulierten Anzahl der Patientinnen und Patienten der Fragestellungen A bis D, schließt die entsprechende Angabe aus dem G-BA-Beschluss zu Dapagliflozin ein. In den einzelnen Fragestellungen A bis D ergeben sich abweichende Patientenzahlen. Der pU macht keine Angaben zu Patientenzahlen der Fragestellung D, getrennt nach der Kombinationstherapie mit einem kurz wirksamen und der Kombinationstherapie mit einem lang wirksamen Insulin.
	Monotherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht geeignet ist (Fragestellung A)	522 500	
	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (Fragestellung B)	670 500	
	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens 2</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (Fragestellung C)	326 100– 341 100	
	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (Fragestellung D)	450 000– 650 000	
	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem kurz wirksamen Insulin</u> (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, davon mit:	keine Angabe	
	Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung		
	Therapieziel nicht normnahe Blutzuckereinstellung		
Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem lang wirksamen Insulin</u> (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	keine Angabe		
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patientin bzw. Patient in € ^{a, b}	Kommentar
Fragestellung A				
Zu bewertende Therapie		Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht geeignet ist		Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Dulaglutid			1240,98	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Glibenclamid			13,03–78,17	
Glimepirid			29,67–152,29	
Fragestellung B				
Zu bewertende Therapie		Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren		Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Dulaglutid	+ Metformin		1274,22–1340,69 ^c	
	+ Glibenclamid		1254,01–1319,14 ^c	
	+ Glimepirid		1270,65–1393,27 ^c	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin	+ Glibenclamid		46,27–177,87 ^c	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
	+ Glimepirid		62,91–252,00 ^c	
	+ Empagliflozin		692,17–758,64 ^c	
	+ Liraglutid ^f		1669,29–1735,76 ^{c, e}	Unter Berücksichtigung der Dosierung gemäß Fachinformation von Liraglutid ergeben sich niedrigere bzw. höhere Kosten.
Humaninsulin (NPH-Insulin) ^g			382,46–764,92 ^e	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es ergeben sich für die Obergrenze niedrigere Kosten für Einmalnadeln und rundungsbedingt geringfügig höhere Kosten für Lanzetten.

Tabelle 35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patientin bzw. Patient in € ^{a, b}	Kommentar
Fragestellung C				
Zu bewertende Therapie		Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens 2</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren		
Dulaglutid	+ Metformin + Glibenclamid		1287,25–1418,85 ^c	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
	+ Metformin + Glimepirid		1303,89–1492,98 ^c	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	+ Metformin		415,70–864,63 ^{c, e}	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
	+ Empagliflozin ^f		1041,39–1423,85 ^{c, e}	
	+ Liraglutid ^f		2018,51–2400,97 ^{c, e}	Unter Berücksichtigung der Dosierung gemäß Fachinformation von Liraglutid ergeben sich niedrigere bzw. höhere Kosten.
Humaninsulin: CT (Mischinsulin) ^h			382,46–764,92 ^e	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es ergeben sich für die Obergrenze niedrigere Kosten für Einmalnadeln und rundungsbedingt geringfügig höhere Kosten für Lanzetten.

Tabelle 35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)			Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patientin bzw. Patient in € ^{a, b}	Kommentar	
Fragestellung D						
Zu bewertende Therapie			Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit Insulin</u> (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren			
Dulaglutid		+ Humaninsulin (NPH-Insulin)		1623,44–2005,90 ^{c, e}	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es ergeben sich für die Obergrenze niedrigere Kosten für Einmalnadeln und rundungsbedingt geringfügig höhere Kosten für Lanzetten.	
		+ Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin		1656,88–2105,61 ^{c, e}		
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Optimierung des Humaninsulinregimes	CT (Mischinsulin)	als Monotherapie		382,46–764,92 ^e	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es ergeben sich für die Obergrenze niedrigere Kosten für Einmalnadeln und rundungsbedingt geringfügig höhere Kosten für Lanzetten.	
		+ Metformin		415,70–864,63 ^{c, e}		
		+ Empagliflozin ^f		1041,39–1423,85 ^{c, e}		
		+ Liraglutid ^f		2018,51–2400,97 ^{c, e}		
	ICT	Humaninsulin (NPH-Insulin) + Humaninsulin (Bolusinsulin)		382,46–764,92 ^{d, e}	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es ergeben sich höhere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.	
a. Angabe des pU b. Die Jahrestherapiekosten beinhalten nur die Arzneimittelkosten. c. Eigene Berechnung der Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapie durch Summierung der Angaben des pU für die einzelnen Wirkstoffe in Modul 3 B-D des Dossiers. d. Eigene Berechnung der Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapie durch Summierung und Gewichtung der Angaben des pU für die einzelnen Wirkstoffe in Modul 3 D des Dossiers. e. zuzüglich Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (siehe Abschnitt 3.2.4) f. Gilt nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten. g. Wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist. h. Wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind. CT: konventionelle Insulintherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICT: intensivierte konventionelle Insulintherapie; NPH-Insulin: neutrales Protamin Hagedorn-Insulin; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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 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 ≥ 15 mL/min/1,73 m²) erforderlich. Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (<15 mL/min/1,73 m²). 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, 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 betrugen 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 betrugen 1,67 bzw. 1,67 Ereignisse/Patient und Jahr. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 0% bzw. 0,7%, und die Raten betrugen 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, betrugen die Inzidenzen 85,3% bzw. 80,0%, die Raten betrugen 35,66 bzw. 31,06 Ereignisse/Patient und Jahr. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 2,4% bzw. 3,4%, und die Raten betrugen 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 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 ≥ 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 HbA1c Veränderungen. Keiner der Patienten mit einer systemischen Überempfindlichkeit hatte Anti-Dulaglutid Antikörper entwickelt.

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 Immun-antwort 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.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO; Anlage XII: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dulaglutid [online]. 18.07.2019 [Zugriff: 02.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3886/2019-07-18_AM-RL-XII_Dulaglutid_Veranlassung-erneute-NB.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V i.V.m. § 3 Abs.1 Nr.4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO; Anlage XII: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dulaglutid [online]. 18.07.2019 [Zugriff: 02.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5890/2019-07-18_AM-RL-XII_Dulaglutid_Veranlassung-erneute-NB_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO; Anlage XII: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dulaglutid [online]. 17.10.2019 [Zugriff: 02.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3991/2019-10-17_AM-RL-XII_Dulaglutid_%20D-154.pdf.
4. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22): 2117-2128.
7. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4): 311-322.
8. Eli Lilly. The effect of dulaglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND); study H9X-MC-GBDJ; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.

9. Eli Lilly. The effect of dulaglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND); study H9X-MC-GBDJ; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.
10. Eli Lilly. Researching cardiovascular events with a weekly incretin in diabetes (REWIND) (REWIND): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.10.2019 [Zugriff: 26.02.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01394952>.
11. Eli Lilly. The effect of dulaglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: researching cardiovascular events with a weekly incretin in diabetes (REWIND) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 26.02.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023799-21.
12. Eli Lilly. The effect of dulaglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: researching cardiovascular events with a weekly incretin in diabetes (REWIND); clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 04.10.2019 [Zugriff: 26.02.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023799-21/results>.
13. Eli Lilly. Researching cardiovascular events with a weekly incretin in diabetes (REWIND) (REWIND): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.10.2019 [Zugriff: 26.02.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01394952>.
14. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2019; 394(10193): 131-138.
15. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P et al. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. Diabetes Obes Metab 2018; 20(1): 42-49.
16. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019; 394(10193): 121-130.
17. Eli Lilly. A randomized, open-label, parallel-arm study comparing the effect of once-weekly dulaglutide with once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes (AWARD-6: Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265 in Diabetes - 6); study H9X-MC-GBDE; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
18. Eli Lilly. A randomized, open-label, parallel-arm study comparing the effect of once-weekly dulaglutide with once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes (AWARD-6: assessment of weekly administration of LY2189265 in diabetes-6) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 26.02.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003810-18.

19. Eli Lilly. A randomized, open-label, parallel-arm study comparing the effect of once-weekly dulaglutide with once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes (AWARD-6: assessment of weekly administration of LY2189265 in diabetes-6): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 04.07.2016 [Zugriff: 26.02.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003810-18/results>.
20. Eli Lilly. A study comparing the effect of dulaglutide with liraglutide in type 2 diabetes (AWARD-6): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.10.2014 [Zugriff: 26.02.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01624259>.
21. Eli Lilly. A study comparing the effect of dulaglutide with liraglutide in type 2 diabetes (AWARD-6): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.10.2014 [Zugriff: 26.02.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01621178>.
22. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, Gonzalez JG, Atisso C, Sealls W et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2014; 384(9951): 1349-1357.
23. Lilly. Trulicity: Fachinformation [online]. 10.2019 [Zugriff: 10.02.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Novo Nordisk. Victoza 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 10.2019 [Zugriff: 10.02.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. AbZ Pharma. Metformin AbZ 500 mg / 850 mg / 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 10.02.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
26. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dulaglutid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-07 [online]. 29.04.2015 [Zugriff: 06.07.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 299). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-07_Dulaglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
29. Eli Lilly. A randomized, open-label, parallel-arm study comparing the effect of once-weekly dulaglutide with insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes and moderate or severe chronic kidney disease (AWARD-7: Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265 in Diabetes - 7); study H9X-MC-GBDX; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

30. Eli Lilly. A study comparing dulaglutide with insulin glargine on glycemic control in participants with type 2 diabetes (T2D) and moderate or severe chronic kidney disease (CKD) (AWARD-7): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.09.2019 [Zugriff: 26.02.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621178>.
31. Eli Lilly. A randomized, open-label, parallel-arm study comparing the effect of once-weekly dulaglutide with insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes and moderate or severe chronic kidney disease [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 26.02.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000829-44.
32. Eli Lilly. A study comparing dulaglutide with insulin glargine on glycemic control in participants with type 2 diabetes (T2D) and moderate or severe chronic kidney disease (CKD) (AWARD-7): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.09.2019 [Zugriff: 26.02.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621178>.
33. Eli Lilly. A randomized, open-label, parallel-arm study comparing the effect of once-weekly dulaglutide with insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes and moderate or severe chronic kidney disease: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 26.02.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000829-44/results>.
34. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(8): 605-617.
35. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Zimmermann AG, Woodward B, Botros FT. Body weight and eGFR during dulaglutide treatment in type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7). *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(6): 1493-1497.
36. Eli Lilly. The impact of LY2189265 versus insulin glargine both in combination with insulin lispro for the treatment to target of type 2 diabetes mellitus (AWARD-4: Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes - 4); study H9X-MC-GBDD; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
37. Eli Lilly. A study in participants with type 2 diabetes mellitus (AWARD-4): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.10.2014 [Zugriff: 26.02.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01191268>.
38. Lilly. Comparación del efecto de LY2189265 frente a insulina glargina, administrados en combinación con insulina lispro, para el tratamiento hasta alcanzar el objetivo, en pacientes con diabetes mellitus [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 26.02.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019223-55.

39. Eli Lilly. A study in participants with type 2 diabetes mellitus (AWARD-4): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.10.2014 [Zugriff: 26.02.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01191268>.
40. Lilly. The impact of LY2189265 versus insulin glargine both in combination with insulin lispro for the treatment to target of type 2 diabetes mellitus (AWARD-4: Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265 in Diabetes - 4): study H9X-MC-GBDD; clinical study report synopsis [online]. In: EU Clinical Trials Register. 11.07.2013 [Zugriff: 15.04.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019223-55/results>.
41. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrbach JL et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet 2015; 385(9982): 2057-2066.
42. Yu M, Van Brunt K, Varnado OJ, Boye KS. Patient-reported outcome results in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly dulaglutide: data from the AWARD phase III clinical trial programme. Diabetes Obes Metab 2016; 18(4): 419-424.
43. Boustani MA, Pittman It, Yu M, Thieu VT, Varnado OJ, Juneja R. Similar efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in patients with type 2 diabetes aged ≥ 65 and < 65 years. Diabetes Obes Metab 2016; 18(8): 820-828.
44. Pantalone KM, Patel H, Yu M, Fernandez Lando L. Dulaglutide 1.5 mg as an add-on option for patients uncontrolled on insulin: subgroup analysis by age, duration of diabetes and baseline glycated haemoglobin concentration. Diabetes Obes Metab 2018; 20(6): 1461-1469.
45. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis 2012; 850-886.
46. Sanofi. Lantus Injektionslösung in einer Durchstechflasche/Patrone, Lantus SoloStar Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 02.04.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
47. Sanofi. Insulin lispro Sanofi: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 02.04.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
48. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes: Langfassung; 1. Auflage; Version 4; 2013; zuletzt geändert: November 2014 [online]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf.

49. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Insulin degludec [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_TrG.pdf.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-03; Version 1.1 [online]. 26.02.2009 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 42). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin degludec/Liraglutid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-15 [online]. 30.07.2015 [Zugriff: 20.08.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 316). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-15_Insulin-degludec-Liraglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
52. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. Stat Med 2014; 33(28): 4861-4874.
53. EuroQoL Research Foundation. EQ-5D-3L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument [online]. 12.2018 [Zugriff: 12.03.2020]. URL: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/10/EQ-5D-3L-User-Guide_version-6.0.pdf.
54. Hayes RP, DeLozier AM. Reliability, validity, and responsiveness of the Impact of Weight on Self-Perceptions Questionnaire (IW-SP) in individuals with type 2 diabetes and obesity. Diabetes Technol Ther 2015; 17(3): 210-214.
55. Hayes RP, Nelson DR, Meldahl ML, Curtis BH. Ability to perform daily physical activities in individuals with type 2 diabetes and moderate obesity: a preliminary validation of the Impact of Weight on Activities of Daily Living Questionnaire. Diabetes Technol Ther 2011; 13(7): 705-712.
56. Hayes RP, Schultz EM, Naegeli AN, Curtis BH. Test-retest, responsiveness, and minimal important change of the ability to perform physical activities of daily living questionnaire in individuals with type 2 diabetes and obesity. Diabetes Technol Ther 2012; 14(12): 1118-1125.
57. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2019. Diabetes Care 2019; 42(Suppl 1): S1-S193.
58. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000; 321(7258): 405-412.

59. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; 379(7): 633-644.
60. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2669-2701.
61. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach; position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35(6): 1364-1379.
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 1: Abschlussbericht; Auftrag V16-02 [online]. 13.07.2018 [Zugriff: 15.04.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 648). URL: https://www.iqwig.de/download/V16-02-Leitliniensynopse-fuer-das-DMP-Diabetes-mellitus-Typ-1_Abschlussb....pdf.
63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2: Berichtsplan; Auftrag V18-01 [online]. 08.08.2018 [Zugriff: 15.04.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/V18-01_Leitliniensynopse-fuer-das-DMP-Diabetes-mellitus-Typ-2_Berichtspl....pdf.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Semaglutid [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_BAnz.pdf.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)) [online]. 19.12.2019 [Zugriff: 25.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4088/2019-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_BAnz.pdf.
66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten: Arbeitspapier; Auftrag GA16-03; Version 1.1 [online]. 06.11.2019 [Zugriff: 14.11.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 763). URL: https://www.iqwig.de/download/GA16-03_Routinedaten-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2_Arbeitspapier_V1-1.pdf.

67. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)) [online]. 19.12.2019 [Zugriff: 18.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6237/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_TrG.pdf.
68. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi); Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/03; Berlin [online]. URL: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/79/VA-79-Bericht_Final.pdf.
69. Novo Nordisk Pharma. Semaglutid (Ozempic): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3E [online]. 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2716/2018-10-30_Modul3E_Semaglutid.pdf.
70. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt: ATC-Index mit DDD-Angaben [online]. 05.2019. URL: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/wido_arz_atc_gkv-ai_2019.pdf.
71. Insight Health. PIA-Datenbank: Konfiguration Komedikation Diabetes. 2019.
72. Swart E, Bitzer EM, Gothe H, Harling M, Hoffmann F, Horenkamp-Sonntag D et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA): ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(Suppl 1): e145-e160.
73. AbZ Pharma. Glibenclamid AbZ Tabletten: Fachinformation [online]. 07.2018. URL: <https://www.fachinfo.de>.
74. Boehringer Ingelheim International. Jardiance Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2019. URL: <http://www.fachinfo.de>.
75. Eli Lilly Nederland. Humalog: Fachinformation [online]. 05.2018. URL: <https://www.fachinfo.de>.
76. Lilly Deutschland. Huminsulin: Fachinformation [online]. 04.2019. URL: <https://www.fachinfo.de>.
77. Merck Serono. Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2019. URL: <https://www.fachinfo.de>.
78. Sanofi-Aventis Deutschland. Amaryl: Fachinformation [online]. 04.2017. URL: <https://www.fachinfo.de>.
79. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Letter: review of the DDDS for the GLP-1 analogues (A10BJ); 15. November. 2018.

80. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4

81. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Empagliflozin [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf.

82. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Insulin degludec (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse) [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3786/2019-05-16_AM-RL-XII_Insulin-degludec_D-405_BAnz.pdf.

Anhang A – Kommentar zur zusätzlichen Fragestellung des pU und zur Studie REWIND

A.1 – Zusätzliche Fragestellung des pU (Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse)

Der pU bearbeitet im Modul 4 E seines Dossiers folgende zusätzliche Fragestellung E: Behandlung mit Dulaglutid in der Mono- oder Kombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie im Vergleich zu einer Standardtherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Der pU legt für seine Fragestellung die Studie H9X-MC-GBDJ (nachfolgend als REWIND bezeichnet) [8-16] vor. Zu dieser Fragestellung identifiziert der pU erwartungsgemäß keine weiteren Studien, da sie den Einschlusskriterien der Studie REWIND entspricht. Zudem schließt der pU analog zu den Fragestellungen A bis D über das Kriterium „neue Evidenz“ nur solche Studien in seine Nutzenbewertung ein, die nicht bereits im Rahmen der ersten Dossierbewertung zu Dulaglutid bewertet wurden. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, hat jedoch für die vom pU bearbeitete Fragestellung E keine Konsequenz. Insgesamt leitet der pU für seine zusätzlich bearbeitete Fragestellung E einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dulaglutid ab.

Auf Basis der im Dossier vorliegenden Information ist die Studie REWIND weder für einen Vergleich mit den vom G-BA festgelegten Vergleichstherapien noch für einen Vergleich mit einer Standardtherapie geeignet.

- In seinem Dossier bewertet der pU die Studie REWIND nicht im Kontext der zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA. Er legt daher keine Auswertungen vor, die einen Vergleich mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien ermöglichen. Er begründet dies mit der Spruchpraxis des G-BA in vergangenen Verfahren in der Indikation [64,81,82]. Zudem gibt er an, dass die Betrachtung einzelner Therapieregime von Dulaglutid zu Studienbeginn einerseits und der Ergebnisse der Endpunkte zum Studienende andererseits nicht sachgerecht sei, da aufgrund der fortwährenden Anpassung und Optimierung der antidiabetischen Begleittherapie nicht davon ausgegangen werden könne, dass die Therapieregime zu Studienbeginn im Laufe der Studie konstant geblieben seien. Der pU stellt daher ausschließlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation dar.
- Die Studie REWIND war aufgrund der Studiendurchführung auch für den beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie nicht geeignet. Eine Standardtherapie war definiert als eine patientenindividuelle antidiabetische und kardiovaskuläre Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard. Da die Studie multinational und multikontinental durchgeführt wurde, kann daher nicht von einem einheitlichen Standard und insbesondere nicht von einer Standardtherapie im deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Konkrete Informationen dazu, welche Vorgaben in lokalen Leitlinien jeweils enthalten waren, welche Gemeinsamkeiten es zwischen den lokalen Leitlinien gab und wodurch sie sich unterscheiden, lagen nicht vor. Dessen ungeachtet geht der pU von einer uneingeschränkten Übertragbarkeit der Gesamtergebnisse aus der

Studie REWIND auf den deutschen Versorgungskontext aus und bezieht sich dabei u. a. darauf, dass Subgruppenanalysen bezüglich des merkmals Region (OECD-Land [ja / nein]) keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zeigen würden. Solche Subgruppenanalysen adressieren das Problem einer im Grundsatz ungeeigneten Standardtherapie jedoch nicht, sodass durch das Fehlen entsprechender Effektmodifikationen nicht auf die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext geschlossen werden kann. Die in die Studie eingeschlossene Patientenpopulation entspricht zu einem Teil nicht der Zulassung von Dulaglutid, zu einem anderen Teil ist die Standardtherapie bezogen auf den deutschen Versorgungskontext nicht angemessen, was nachfolgend erläutert wird.

- Ein Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hätte wahrscheinlich keine Eskalation der antidiabetischen Therapie benötigt, was jedoch Voraussetzung für die zulassungsgemäße Anwendung von Dulaglutid ist: Zu Studienbeginn lag der HbA1c-Wert bei ca. 56 % der Patientinnen und Patienten unter 7,5 %.
- Bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Eskalationsbedarf aufgrund der unzureichenden Blutzuckereinstellung wahrscheinlich ist (HbA1c-Wert $\geq 7,5$ %, geschätzter Anteil 44 %), wurde keine gleichwertige Blutzuckerkontrolle in den Behandlungsarmen erzielt und damit das Studienziel einer angemessenen Standardtherapie verfehlt.
- Darüber hinaus waren Liraglutid und Empagliflozin nicht bzw. nur sehr eingeschränkt Bestandteil der Standardtherapie, obwohl gerade diese beiden Wirkstoffe aufgrund der Ergebnisse in den jeweiligen Endpunktstudien für die blutzuckersenkende Therapie bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko bzw. kardiovaskulären Vorerkrankungen empfohlen werden. Der Verzicht auf Liraglutid ist durch das verblindete Studiendesign begründet (Vermeidung einer Kombination von Liraglutid und Dulaglutid im Interventionsarm), hätte allerdings durch ein offenes Studiendesign verhindert werden können. Die Tatsache, dass Empagliflozin für einen Großteil der Laufzeit der REWIND-Studie noch nicht verfügbar war, erklärt zwar dessen weitgehend fehlenden Einsatz in der REWIND-Studie. In Konsequenz ist die in der REWIND-Studie verwendete Standardtherapie jedoch veraltet, und die Ergebnisse sind daher nicht auf den aktuellen Versorgungskontext in Deutschland übertragbar.

Das Design der Studie REWIND sowie die Patientencharakteristika werden im Folgenden dargestellt (siehe Anhang A.2). Zudem werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie REWIND beschrieben (siehe Anhang A.3).

A.2 – Beschreibung der Studie REWIND

Das Design der Studie REWIND ist in Tabelle 36 und Tabelle 37 und beschrieben.

Tabelle 36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
REWIND	RCT, doppelblind, parallel	- Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 und ≥ 50 Jahre und mit manifester vaskulärer Erkrankung^b oder ≥ 55 Jahre und mit subklinischer vaskulärer Erkrankung^c oder ≥ 60 Jahre und mit ≥ 2 kardiovaskulären Risikofaktoren^d - vorbehandelt mit ≤ 2 OAD ± Basalinsulin ± GLP-1-Rezeptoragonisten - mit HbA1c zu Screening: ≤ 9,5 %	Dulaglutid + Standardtherapie (N = 4949) Placebo + Standardtherapie (N = 4952)	Screening ^e : 1 Woche Run-in ^f : 3 Wochen Behandlung: ca. 84 Monate ^g Beobachtung: bis Tod jeglicher Ursache oder Studienende	371 Zentren in Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Chile, Deutschland, Kanada, Kolumbien, Lettland, Litauen, Mexiko, Neuseeland, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Schweden, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 07/2011–08/2018	primär: Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (MACE-3 ^h) sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. definiert durch ≥ 1 der folgenden Kriterien: - vorangegangener Myokardinfarkt - vorangegangener ischämischer Schlaganfall - vorangegangene Revaskularisierung der Koronararterien, der Karotiden oder peripheren Arterien. Eine Revaskularisierung der Koronararterien mittels eines CABG musste dabei mindestens 2 Jahre vor Randomisierung zurückliegen, eine Revaskularisierung der Karotiden und peripheren Arterien mindestens 2 Monate. - Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris mit EKG-Veränderungen, per Bildgebung nachgewiesene Ischämie der Herzkranzgefäße oder perkutane Koronarintervention c. definiert durch ≥ 1 der folgenden Kriterien: - vorangegangene Ischämie der Herzkranzgefäße dokumentiert per Belastungstest oder Bildgebung, mit oder ohne Belastungsangina - per Bildgebung dokumentierte Gefäßstenose von > 50 % in Herzkranzgefäßen, Karotis oder Arterien der unteren Extremitäten - Knöchel-Arm-Index von < 0,9 2 aufeinanderfolgende Messungen oder dokumentierte Vorgeschichte einer dauerhaften eGFR von < 60 ml/min/1,73 m² - Vorgeschichte mit Bluthochdruck und dokumentierter linksventrikulärer Hypertrophie (EKG oder Echokardiogramm) - dokumentierte Vorgeschichte persistierender Mikro- oder Makroalbuminurie oder 2 aufeinanderfolgende Urinproben, die Mikro- oder Makroalbuminurie zeigten						

Tabelle 36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
d. Gegenwärtiger Tabakkonsum, mindestens 1 zugelassene lipidmodifizierende Therapie zur Behandlung von Hypercholesterinämie oder dokumentiertes unbehandeltes LDL-Cholesterin von $\geq 3,4$ mmol/l (130 mg/dl) in den vorangegangenen 6 Monaten, dokumentiertes behandeltes oder unbehandeltes HDL-Cholesterin von $< 1,0$ mmol/l (40 mg/dl) bei Männern und $< 1,3$ mmol/l (50 mg/dl) bei Frauen oder Triglyceride von $\geq 2,3$ mmol/l (200 mg/dl) in den vorangegangenen 6 Monaten, Einnahme von mindestens 1 Antihypertonicum oder unbehandelter systolischer Blutdruck von ≥ 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck von ≥ 95 mmHg, gemessener Taille-Hüft-Quotient von $> 1,0$ bei Männern und $> 0,8$ bei Frauen e. Falls eine Patientin oder ein Patient zum Zeitpunkt des initialen Screenings aufgrund der Ein / Ausschlusskriterien nicht in die Studie eingeschlossen werden konnte, bestand eine einmalige Möglichkeit eines Re-Screenings ≥ 6 Wochen nach dem initialen Screening. f. Placebokontrollierte, einfach verblindete Run-in-Phase, in welcher die vorherige antidiabetische Medikation weiter stabil genommen werden sollte. Ausnahme: GLP-1-Rezeptoragonisten und / oder DPP-4-Inhibitoren. Diese mussten mit Beginn der Run-in-Phase abgesetzt werden. Nur Patientinnen und Patienten, die weiterhin die Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium der Studie erfüllten und eine Adhärenz zur Studienmedikation zeigten, durften an der Studie teilnehmen und wurden randomisiert. g. Nach den 84 Monaten konnten weitere Visiten im 6-Monats-Abstand bis zum Studienende stattfinden. Studienende war ursprünglich für nach ca. 1200 schweren kardiovaskulären Ereignissen (MACE-3^b) geplant. h. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt bestehend aus den Komponenten „kardiovaskulärer Tod“ (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache), „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ (ohne stumme Myokardinfarkte) und „nicht tödlicher Schlaganfall“ CABG: Coronary Artery Bypass Grafting; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; GLP-1: Glukagon-like Peptide 1; HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; MACE: schwerwiegendes kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis; OAD: orale Antidiabetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 37: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
REWIND	Dulaglutid 1,5 mg s.c. 1-mal wöchentlich^a + Standardtherapie^b Vorbehandlung^c - keine antidiabetische Medikation oder - tägliche Behandlung mit 1 oder 2 OAD^d ± GLP-1-Rezeptoragonisten^e ± 1 bis 2 Injektionen Basalinsulin oder - täglich 1 bis 2 Injektionen Basalinsulin - Behandlung mit Placebo (1-mal wöchentlich, s.c.) für 3 Wochen vor Randomisierung (Run-in-Phase) Nicht erlaubte Vorbehandlung Pramlintid zum Zeitpunkt des Screenings^f Begleitbehandlung Die vor der Studie bestehende antidiabetische Medikation sollte gemäß nationalem bzw. internationalem Standard fortgesetzt werden und konnte während der Studie aufgrund hypo- oder hyperglykämischer Ereignisse oder zur Erreichung von HbA1c Zielwerten nach Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers angepasst werden^g. Nicht erlaubte Begleitbehandlung - GLP-1-Rezeptoragonisten - Pramlintid - Arzneimittel zur Gewichtsreduktion Begleitende Maßnahmen - Schulung der Patientinnen und Patienten in den Studienzentren hinsichtlich der Zeichen und Symptome sowie des Umgangs mit Hypo- und Hyperglykämien - Schulungen zur Messung der Blutzuckerwerte sowie zur Häufigkeit der Blutzuckermessungen basierend auf der antihyperglykämischen Begleitmedikation und der Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers - nur Patientinnen und Patienten mit Adhärenz zur Studienmedikation während der Run-in-Phase konnten an der Studie teilnehmen	Placebo s.c. 1-mal wöchentlich^a + Standardtherapie^b
a. Die Injektion sollte immer am gleichen Wochentag und zur gleichen Zeit in die abdominale Hautfalte erfolgen. b. Fortsetzung oder, sofern angezeigt, patientenindividuelle Anpassung der vor der Studie bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard c. Für mindestens 3 Monate vor dem Screening keine Änderung in Anzahl oder Klasse der Antidiabetika, keine Dosisänderung mit mehr als Halbierung oder Verdoppelung der Dosis eines Antidiabetikums, und für Insulin keine Änderung um mehr als 20 % der täglichen Dosis d. Falls die Patientin / der Patient mit einem DPP-4-Inhibitor behandelt wurde, musste die Patientin / der Patient gewillt sein diesen abzusetzen. e. Falls die Patientin / der Patient mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten behandelt wurde, musste die Patientin / der Patient gewillt sein diesen abzusetzen. f. Falls eine Patientin oder ein Patient zum Zeitpunkt des initialen Screenings aufgrund der Ein / Ausschlusskriterien nicht in die Studie eingeschlossen werden konnte, bestand eine einmalige Möglichkeit eines Re-Screenings ≥ 6 Wochen nach dem initialen Screening. g. Bei Nichterreichung der HbA1c-Zielwerte und / oder schweren Hyperglykämien können zusätzliche therapeutische Maßnahmen in Erwägung gezogen werden; gemäß Studienunterlagen war es dabei möglich diese Anpassungen nach Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers erst ab Monat 3 nach Randomisierung durchzuführen sofern keine frühere Intervention angezeigt war. DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP-1: Glukagon-like Peptide 1; HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; OAD: orale Antidiabetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan		

Studiendesign

Die Studie REWIND ist eine vom pU gesponserte, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Studie wurde multizentrisch in Afrika, Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert von $\leq 9,5\%$ und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko:

- Erwachsene ≥ 50 Jahre und klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung (z. B. Myokardinfarkt oder ischämischer Schlaganfall in der Vorgeschichte)
- Erwachsene ≥ 55 Jahre und subklinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung (z. B. dokumentierte Gefäßstenose von $> 50\%$ in Herzkranzgefäßen, Karotis oder Arterien der unteren Extremitäten oder eGFR dauerhaft < 60 ml/min/1,73 m²)
- Erwachsene ≥ 60 Jahre und mindestens 2 Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Tabakkonsum oder Hypertonie)

Die Patientinnen und Patienten sollten entweder noch keine antidiabetische Therapie erhalten haben (therapienaiv) oder bereits mit Basalinsulin oder 1 bis 2 Klassen von oralen Antidiabetika ($\pm$ GLP-1-Rezeptoragonisten und $\pm$ Basalinsulin) für mindestens 3 Monate in einer stabilen Dosierung vorbehandelt sein.

Insgesamt wurden 9901 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis von 1:1 einer Behandlung mit 1,5 mg Dulaglutid (N = 4949) oder Placebo (N = 4952) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentren. Dulaglutid und Placebo wurde zusätzlich zu der bereits bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie verabreicht.

Die wöchentliche Gabe von 1,5 mg Dulaglutid entsprach den Vorgaben der Fachinformation für eine Behandlung zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Kombinationstherapie) [23]. Die Einschlusskriterien der Studie REWIND waren allerdings nicht auf vorbehandelte Patientinnen und Patienten beschränkt, es konnten auch therapienaive Erwachsene an der Studie teilnehmen. Bei Letzteren ist die Behandlung mit Dulaglutid als Monotherapie gemäß Fachinformation erlaubt, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist. Die empfohlene Dosis für die Monotherapie umfasst dabei 0,75 mg Dulaglutid, 1-mal wöchentlich. Die Behandlung der therapienaiven Patientinnen und Patienten in der Studie REWIND erfolgte demnach nicht gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung. Zudem geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob bei diesen Patientinnen und Patienten eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegen Metformin vorlag. Der Anteil der therapienaiven Patientinnen und Patienten war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar und lag zu Studienbeginn bei ca. 5 %).

Die vor der Studie bestehende antidiabetische Medikation sollte gemäß nationalem bzw. internationalem Standard fortgesetzt werden und konnte während der Studie aufgrund hypo- oder hyperglykämischer Ereignisse oder zur Erreichung von HbA1c-Zielwerten nach Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers angepasst werden. Gemäß den Angaben im Studienprotokoll wurde zudem empfohlen zusätzliche therapeutische Maßnahmen, die bei Nichterreichung der HbA1c-Zielwerte und / oder dem Auftreten schwerer Hyperglykämien nach Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers in Erwägung gezogen werden können, erst ab Monat 3 nach Randomisierung durchzuführen, sofern keine frühere Intervention angezeigt war. GLP-1-Rezeptoragonisten und DPP-4-Inhibitoren waren während der Studie nicht erlaubt und mussten abgesetzt werden. Eine Anpassung der antidiabetischen Begleitbehandlung war ab Zeitpunkt der Randomisierung möglich. Darüber hinaus war in beiden Behandlungsarmen eine Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren gemäß nationalem Standard nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers oder durch die üblicherweise behandelnden Ärztinnen bzw. Ärzte vorgesehen.

Das Studienende war ereignisgesteuert (mindestens 1200 Patientinnen und Patienten mit einem bestätigten schwerwiegenden kardiovaskulären unerwünschten Ereignis [MACE]) und auf eine Behandlungsdauer von 7 Jahren angelegt. Die mediane Behandlungszeit in der Studie betrug 5,2 Jahre (inklusive Nachbeobachtung 5,4 Jahre). Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation nach Randomisierung vorzeitig abgebrochen hatten, wurden bis zum Studienende weiterbeobachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt MACE, bestehend aus den Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Patientenrelevante weitere Endpunkte waren Gesamtmortalität, Endpunkte zur Morbidität sowie zu unerwünschten Ereignissen (UEs). Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie nicht untersucht.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 38 zeigt die Charakteristika der in der Studie REWIND eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Tabelle 39 und Tabelle 40 beinhalten Informationen zu der bereits zu Studienbeginn bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Begleitbehandlung.

Tabelle 38: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Dulaglutid N ^a = 4949	Placebo N ^a = 4952
REWIND		
Alter [Jahre], MW (SD)	66 (7)	66 (7)
Geschlecht [w / m], %	47 / 53	46 / 54
Region, n (%)		
Europa	1802 (36)	1796 (36)
Nordamerika	1032 (21)	1039 (21)
Südamerika	1511 (31)	1510 (31)
Asien-Pazifik	232 (5)	238 (5)
Südafrika	372 (8)	369 (8)
Abstammung, n (%)		
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	549 (11)	543 (11)
Asiatisch	216 (4)	218 (4)
Schwarz bzw. Afro-Amerikanisch	331 (7)	346 (7)
Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner	12 (< 1)	22 (< 1)
Weiß	3754 (76)	3744 (76)
mehrere	87 (2)	79 (2)
HbA1c [%], MW (SD)	7,3 (1,1)	7,3 (1,1)
Körpergewicht [kg], MW (SD)	88,5 (18,4)	88,9 (18,6)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	32,3 (5,7)	32,3 (5,8)
eGFR [ml/min/1,73 m ²] berechnet mittels MDRD-Formel, n (%)		
eGFR < 30	50 (1)	56 (1)
30 ≤ eGFR < 60	1031 (21)	1063 (22)
60 ≤ eGFR < 90	2435 (50)	2469 (51)
eGFR ≥ 90	1337 (28)	1272 (26)
UACR [mg/g], MW (SD)	816,4 (34 474)	199,2 (4997,3)
UACR [mg/g], n (%)		
UACR < 30	3070 (64)	3010 (63)
30 ≤ UACR ≤ 300	1317 (28)	1344 (28)
UACR > 300	390 (8)	411 (9)
Vorangegangene kardiovaskuläre Erkrankung, n (%)		
nein	3093 (63)	3128 (63)
ja	1560 (32)	1554 (31)
unbekannt	296 (6)	270 (6)
Therapieabbruch, n (%)	1621 (32,8) ^b	1697 (34,3) ^b
Studienabbruch, n (%)	17 (0,3)	17 (0,3)

Tabelle 38: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Dulaglutid N ^a = 4949	Placebo N ^a = 4952
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. Diskrepante Angaben zwischen Modul 4 E und Studienunterlagen des Dossiers, dargestellte Angaben beruhen auf denen des Studienberichtes. Therapieabbruch wegen Tod: 284 (5,7) im Dulaglutid-Arm vs. 304 (6,1) im Placeboarm. BMI: Body-Mass-Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; MW: Mittelwert; m: männlich; MDRD: Änderung der Ernährung bei Nierenerkrankungen; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UACR: urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio; w: weiblich		

Tabelle 39: Antihyperglykämische Begleitmedikation zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Dulaglutid N = 4949	Placebo N = 4952
REWIND		
Patientinnen und Patienten mit jeglicher antihyperglykämischer Therapie	4683 (94,6)	4692 (94,7)
Alpha-Glukosidase Inhibitoren	60 (1,2)	58 (1,2)
Biguanide (Metformin)	4022 (81,3)	4015 (81,1)
DPP-4-Inhibitoren	266 (5,4)	298 (6,0)
Glinide	26 (0,5)	40 (0,8)
Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	2270 (45,9)	2282 (46,1)
Insulin	1189 (24,0)	1174 (23,7)
Thiazolidindione	100 (2,0)	68 (1,4)
GLP-1-Rezeptoragonisten	91 (1,8)	99 (2,0)
SGLT-2-Inhibitoren	2 (0,0)	1 (0,0)
andere	20 (0,4)	25 (0,5)
Anzahl antihyperglykämischer Medikamente		
1 Wirkstoffklasse	1870 (37,8)	1855 (37,5)
2 Wirkstoffklassen	2279 (46,0)	2334 (47,1)
≥ 3 Wirkstoffklassen	534 (10,8)	503 (10,2)
DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP-1: Glukagon-like Peptide 1; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie zu Studienbeginn; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT: Sodium-dependent Glucose Transporter		

Tabelle 40: Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Dulaglutid N = 4949	Placebo N = 4952
REWIND		
Patientinnen und Patienten mit jeglicher kardiovaskulärer und sonstiger Therapie	k. A.	k. A.
Antihypertensiva	4627 (93,5)	4654 (94,0)
ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptorantagonisten	4009 (81,0)	4059 (82,0)
ACE-Inhibitoren	2452 (49,5)	2463 (49,7)
Angiotensin-Rezeptorantagonisten	1679 (33,9)	1693 (34,2)
Antiadrenerge Arzneimittel	286 (5,8)	282 (5,7)
Betablocker	2238 (45,2)	2274 (45,9)
Kalziumkanalblocker	1685 (34,0)	1719 (34,7)
Diuretika	2269 (45,8)	2333 (47,1)
Aldosteron-Antagonisten	235 (4,7)	258 (5,2)
Renin-Inhibitoren	0 (0,0)	1 (0,0)
andere	12 (0,2)	18 (0,4)
Lipidsenker	3499 (70,7)	3485 (70,4)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	3279 (66,3)	3268 (66,0)
Niacin	41 (0,8)	40 (0,8)
Fibrate	452 (9,1)	446 (9,0)
Gallensäurebinder	10 (0,2)	6 (0,1)
Cholesterinresorptions-Hemmer	200 (4,0)	185 (3,7)
andere	50 (1,0)	54 (1,1)
Gerinnungshemmer	2906 (58,7)	2909 (58,7)
Vitamin-K-Antagonisten	278 (5,6)	261 (5,3)
Heparine	28 (0,6)	26 (0,5)
Thrombozyten-Aggregationshemmer exkl. Heparin	2668 (53,9)	2685 (54,2)
Acetylsalicylsäure	2559 (51,7)	2557 (51,6)
Enzyme	0 (0,0)	1 (0,0)
Direkte Thrombin-Inhibitoren	23 (0,5)	30 (0,6)
Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren	17 (0,3)	4 (0,1)
andere	0 (0,0)	0 (0,0)
Antiinflammatorische Arzneimittel (nicht steroidale exklusive Acetylsalicylsäure)	467 (9,4)	483 (9,8)
Nichtsteroidale Antirheumatika	346 (7,0)	359 (7,2)
COX-2-Inhibitoren	49 (1,0)	49 (1,0)
andere	111 (2,2)	102 (2,1)

Tabelle 40: Kardiovaskuläre und sonstige Begleitmedikation zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Dulaglutid N = 4949	Placebo N = 4952
Kardiale Medikation	830 (16,8)	821 (16,6)
Inotrope Substanzen	111 (2,2)	95 (1,9)
Antiarrhythmika	80 (1,6)	74 (1,5)
Stimulanzen	2 (0,0)	2 (0,0)
Vasodilatoren (Nitrate & andere)	563 (11,4)	580 (11,7)
andere	188 (3,8)	206 (4,2)
Therapie erektiler Dysfunktion ^a	97 (3,7)	118 (4,4)
PDE-5-Hemmer	95 (3,6)	114 (4,3)
andere	3 (0,1)	5 (0,2)
a. betrifft nur männliche Patienten ACE: Angiotensin-Konversionsenzym; COX-2: Cyclooxygenase-2; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; k. A: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie zu Studienbeginn; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PDE-5: Phosphodiesterase-5; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt. Männer und Frauen wurden zu annähernd gleichen Teilen eingeschlossen (46 % Frauen). Etwa 36 % der Patientinnen und Patienten sind der Region Europa (überwiegend osteuropäische Länder) zuzuordnen. Der durchschnittliche HbA1c-Wert lag zu Studienbeginn bei 7,3 %. Eine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung hatten zu Studienbeginn ca. 31 % aller Patientinnen und Patienten.

Fast alle Patientinnen und Patienten erhielten bereits zu Behandlungsbeginn eine antidiabetische Therapie (ca. 95 %), ca. 38 % aller Patientinnen und Patienten wurden mit 1 Wirkstoffklasse behandelt, ca. 47 % mit 2 Wirkstoffklassen. Eine antidiabetische Therapie mit Insulin (ggf. in Kombination mit oralen Antidiabetika) erhielten zu Studienbeginn ca. 24 % der Patientinnen und Patienten. Etwa 81 % der eingeschlossenen Studienteilnehmer wurden mit Metformin behandelt und ca. 46 % mit Sulfonylharnstoffen und verwandten Substanzen.

Zu Studienbeginn erhielt der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten mindestens 1 kardiovaskuläre Begleitbehandlung mit u. a. einer antihypertensiven, lipidsenkenden und / oder antithrombotischen Medikation.

Limitationen der Studie REWIND

Keine gleichwertige Blutzuckerkontrolle in den Behandlungsarmen erzielt

In die Studie REWIND wurden Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert $\leq 9,5$ eingeschlossen. Im Studienverlauf sollte eine Anpassung der antidiabetischen Therapie der

Patientinnen und Patienten gemäß nationalen bzw. internationalen Standards erfolgen. Die Standardbehandlung konnte während der Studie aufgrund hypo- oder hyperglykämischer Ereignisse sowie zur Erreichung von HbA1c-Zielwerten nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes angepasst werden. Gemäß den Angaben im Studienprotokoll waren die Studienärzte zudem dazu angehalten, zusätzliche therapeutische Maßnahmen, die bei Nichterreichung der HbA1c-Zielwerte und / oder dem Auftreten schwerer Hyperglykämien in Erwägung gezogen werden können, erst ab Monat 3 nach Randomisierung durchzuführen, sofern keine frühere Intervention angezeigt war.

Aus dem beobachteten Blutzucker Verlauf (HbA1c-Wert) in der Studie REWIND lässt sich ableiten, dass in der Studie keine gleichwertige Blutzuckerkontrolle zwischen den Behandlungsarmen erreicht wurde.

Blutzucker (HbA1c-Werte) zu Studienbeginn und im Studienverlauf

In der Studie REWIND erfolgte eine Kontrolle des Blutzuckers über die Ermittlung des HbA1c-Werts. Abbildung 1 zeigt den Verlauf der HbA1c-Werte über die Behandlungsdauer in der Studie REWIND.

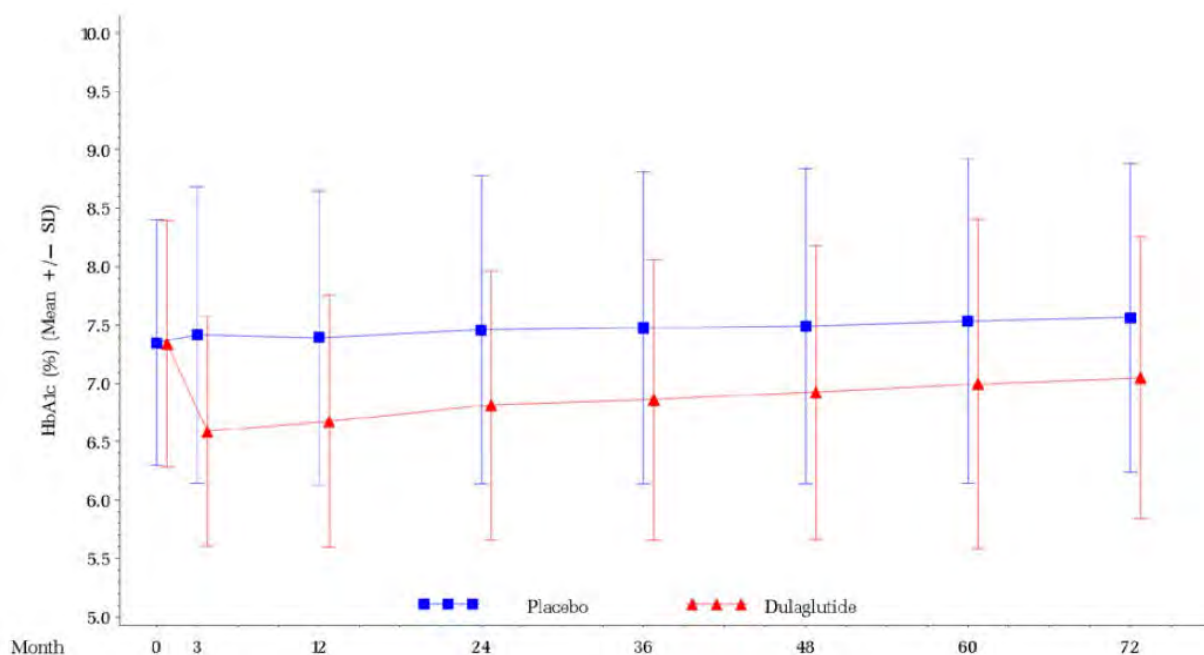


Abbildung 1: Mittlere HbA1c-Werte in % ($\pm$ SD) im Studienverlauf in der Studie REWIND

Nach der Randomisierung erhielten die Patientinnen und Patienten im Behandlungsarm mit Dulaglutid eine zusätzliche antidiabetische Intervention (Dulaglutid). Die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm führten hingegen ihre bestehende antidiabetische Therapie fort. Eine Anpassung der antidiabetischen Therapie war gemäß Studienprotokoll erlaubt, jedoch waren die Studienärztinnen bzw. Studienärzte dazu angehalten während der ersten 3 Behandlungsmonate eine Anpassung der antidiabetischen Therapie bei Nichterreichung der

HbA1c-Zielwerte bzw. beim Auftreten schwerer Hyperglykämien möglichst zu vermeiden, damit sich der Effekt der Studienmedikation auf den HbA1c-Wert stabilisieren kann. Entsprechend zeigt sich im Dulaglutid-Arm kurz nach Studienbeginn im Mittel eine Senkung des HbA1c-Werts, während im Placeboarm im Studienverlauf sogar ein leichter Anstieg des mittleren HbA1c-Werts zu verzeichnen ist.

Aufgrund des HbA1c-Einschlusskriteriums von $\leq 9,5\%$ ist dabei unklar, ob ein Großteil der Patientinnen und Patienten überhaupt eine Eskalation ihrer antidiabetischen Therapie benötigt hätte. Bereits zu Studienbeginn lag der mittlere HbA1c-Wert der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei 7,3 %. Die Betrachtung der glykämischen Schwellenwerte zu Studienbeginn unter Annahme einer Normalverteilung zeigt, dass in beiden Studienarmen ca. 44 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einen HbA1c-Wert $> 7,5\%$ zu Studienbeginn aufwiesen (siehe Abbildung 2). Dementsprechend hatten ca. 56 % der Patientinnen und Patienten einen HbA1c-Wert $< 7,5\%$ zu Studienbeginn, und ein Großteil dieser Patientinnen und Patienten hätte daher wahrscheinlich keine Eskalation ihrer antidiabetischen Therapie benötigt. Für diese Patientinnen und Patienten wäre daher nicht von einer Unterversorgung mit Antidiabetika auszugehen, allerdings ist Dulaglutid bei fehlendem Eskalationsbedarf für diese Population nicht zugelassen.

Bei Patientinnen und Patienten, bei denen ein Eskalationsbedarf wahrscheinlich ist (ca. 44 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten), verdeutlicht die Betrachtung glykämischer Schwellenwerte zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten, dass über den Behandlungsverlauf keine gleichwertige Blutzuckerkontrolle in beiden Studienarmen erreicht wurde. Abbildung 2 zeigt unter Annahme einer Normalverteilung jeweils die Anteile von Patientinnen und Patienten, welche nach 3 bzw. 12 Behandlungsmonaten einen HbA1c-Schwellenwert von 7,5 % überschritten. So lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ zu beiden Erhebungszeiten im Placeboarm deutlich über dem im Dulaglutid-Arm (17,7 % vs. 47,5 % nach 3 Monaten bzw. 22,4 % vs. 46,5 % nach 12 Monaten, jeweils Dulaglutid vs. Placebo).

Aufgrund identischer Vorgaben zur Anpassung der antidiabetischen Therapie (exklusive der eigentlichen Studienmedikation) gemäß nationalen bzw. internationalen Standards für beide Behandlungsgruppen, wäre zudem eine vergleichbare Senkung des HbA1c-Werts, mindestens jedoch eine weitgehende Annäherung innerhalb des ersten Studienjahres zu erwarten gewesen. Nach Angaben des pU in Modul 4 E zeigen sich jedoch zu jedem Zeitpunkt nach Studienbeginn deutliche und statistisch signifikante Unterschiede in der Blutzuckersenkung zugunsten von Dulaglutid zwischen den Behandlungsarmen. Die Gründe für die geringere Senkung der HbA1c-Werte in der Vergleichsgruppe gegenüber der Dulaglutid-Gruppe sind nicht ersichtlich. Erklärbar wäre dieser Unterschied beispielsweise, wenn die Eskalationsmöglichkeiten zu 100 % ausgeschöpft worden wären. Dies war jedoch, wie unten beschrieben, nicht der Fall.

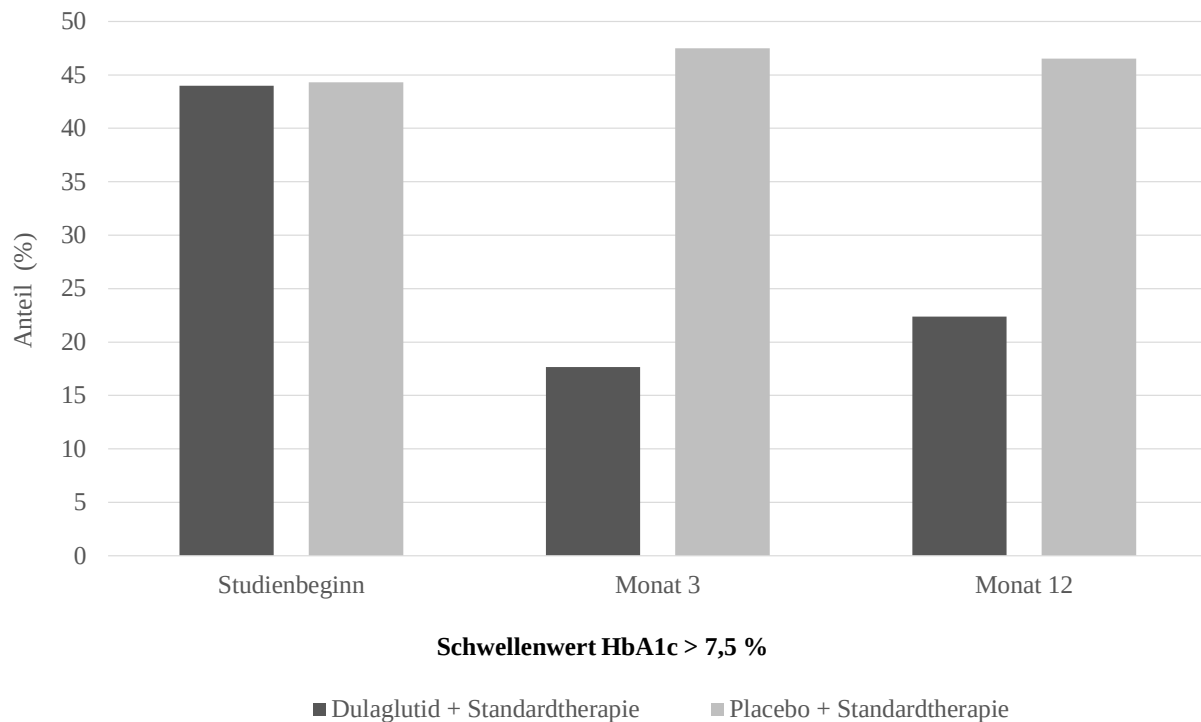


Abbildung 2: Anteile von Patientinnen und Patienten, die einen HbA1c-Schwellenwert von 7,5 % nach 3 bzw. 12 Monaten überschreiten. Die Berechnung basiert auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung.

Anpassungen der antidiabetischen Therapie im Studienverlauf

Zu Studienbeginn lag der HbA1c-Wert der Patientinnen und Patienten im Mittel bei etwa 7,3 %. Die zusätzliche antidiabetische Therapie der Patientinnen und Patienten sollte in der Studie gemäß nationalen bzw. internationalen Standards erfolgen. Der Korridor für individuelle Therapieziele gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie zum Typ-2-Diabetes liegt bei einem HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 7,5 %, je nach Patient bzw. je nach Patientin kann aber auch ein höheres individuelles Therapieziel angemessen sein [48]. Insgesamt wiesen schätzungsweise 44 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einen HbA1c-Wert $\geq 7,5$ zu Studienbeginn auf (siehe Abbildung 2) und benötigte demnach zu Studienbeginn eine veränderte Therapiestrategie. Die Daten zur antidiabetischen Medikation im Studienverlauf sind in Tabelle 41 dargestellt.

Tabelle 41: Antihyperglykämische Begleitmedikation nach Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Dulaglutid N = 4949	N = 4952 Placebo
REWIND		
Patientinnen und Patienten mit mindestens einer zusätzlichen antihyperglykämischen Intervention im Studienverlauf	2086 (42,2)	2825 (57,1)
Patientinnen und Patienten mit jeglicher anti-hyperglykämischer Intervention im Studienverlauf	4729 (95,6)	4800 (96,9)
Alpha-Glukosidase Inhibitoren	113 (2,3)	155 (3,1)
Biguanide (Metformin)	4230 (85,5)	4332 (87,5)
DPP-4-Inhibitoren	437 (8,8)	715 (14,4)
Glinide	63 (1,3)	87 (1,8)
Sulfonylharnstoffe und verwandte Substanzen	2536 (51,2)	2809 (56,7)
Insulin	1687 (34,1)	2084 (42,1)
Thiazolidindione	148 (3,0)	186 (3,8)
GLP-1-Rezeptoragonisten	44 (0,9)	75 (1,5)
SGLT-2-Inhibitoren	345 (7,0)	488 (9,9)
andere	42 (0,8)	42 (0,8)
Anzahl antihyperglykämischer Medikamente		
1 Wirkstoffklasse	1542 (31,2)	1220 (24,6)
2 Wirkstoffklassen	1929 (39,0)	1794 (36,2)
≥ 3 Wirkstoffklassen	1258 (25,4)	1786 (36,1)
DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP-1: Glukagon-like Peptide 1; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie zu Studienbeginn; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT: Sodium-dependent Glucose Transporter		

Zu Studienbeginn erhielten 95 % der Patientinnen und Patienten in der Studie REWIND eine antidiabetische Therapie. Etwa 24 % der Patientinnen und Patienten wurden zu Studienbeginn mit Insulin behandelt (siehe Tabelle 39). Im Studienverlauf lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer antihyperglykämischen Therapie mit 96 % im Dulaglutid-Arm und 97 % im Placeboarm etwas höher. Dabei erhielten 34 % der Patientinnen und Patienten des Dulaglutid-Arms und 42 % der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms eine Insulintherapie, entweder als erstmalige Insulintherapie oder als Erweiterung der bestehenden Insulintherapie (siehe Tabelle 41). Ob und inwieweit eine Optimierung der Insulinstrategie bei den mit Insulin behandelten Patientinnen und Patienten durchgeführt wurde (z. B. Umstellung von einer basalunterstützten Therapie auf eine intensiviertere Insulintherapie) ist unklar, da der pU dazu keine Angaben macht.

Eine Optimierung der antidiabetischen Therapie in Form von mindestens einer zusätzlichen antidiabetischen Intervention erhielten gemäß Angaben des pU in Modul 4 E 42 % der

Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 57 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Insgesamt erhielt damit ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe (43 %) keine Therapieeskalation. Wie weiter oben in diesem Abschnitt beschrieben, ist dabei allerdings auch fraglich, ob ein Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm überhaupt eine Eskalation benötigt hätte (siehe oben).

Blutzuckersenkende Wirkstoffe, die der G-BA speziell für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert hat (Sodium-dependent-Glucose-Transporter(SGLT)-2-Hemmer Empagliflozin und GLP-1 Rezeptoragonist Liraglutid), wurden in der Studie nur wenig (SGLT-2-Hemmer Empagliflozin) bzw. gar nicht (GLP-1 Rezeptoragonist Liraglutid) eingesetzt. So wurden 345 (7,0 %) der Patientinnen und Patienten im Dulaglutid-Arm und 488 (9,9 %) der Patientinnen und Patienten im Placeboarm nach Studienbeginn mit einem SGLT-2-Hemmer behandelt.

Zusammenfassung

Insgesamt zeigen die Blutzuckerläufe im Studienverlauf, dass eine gleichwertige Blutzuckerkontrolle in beiden Studienarmen nicht erreicht wurde. Dies ist offenbar auch durch die lose Orientierung der Standardtherapie an regionale Gegebenheiten bedingt. Eine regelhafte Therapieeskalation war hierdurch nicht gewährleistet und das Studienziel einer vergleichbaren Blutzuckersenkung daher verfehlt.

Zwar lassen die HbA1c-Ausgangswerte erkennen, dass für einen Großteil der Patientinnen und Patienten vermutlich kein Eskalationsbedarf bestand. Eine Zusatztherapie mit Dulaglutid ist jedoch nur bei Patientinnen und Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (und folglich notwendiger Eskalation der antidiabetischen Therapie) zugelassen, sodass dann die Studie REWIND zu großen Teilen außerhalb der bestehenden Zulassung durchgeführt wurde und aus diesem Grund für eine Behandlung im Rahmen der Zulassung nicht relevant ist.

Ausreichende kardiovaskuläre Begleitbehandlung fraglich

In die Studie REWIND wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung eingeschlossen. Ein wesentlicher kardiovaskulärer Risikofaktor ist ein erhöhter Blutdruck. Die Nationale VersorgungsLeitlinie der Bundesärztekammer sowie die Leitlinie der ADA empfehlen bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 einen systolischen Blutdruck von unter 140 mmHg und einen diastolischen Blutdruck von unter 90 bzw. 80 mmHg [48,57]. Gemäß Studienprotokoll war eine Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren gemäß nationalem Standard nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers oder durch die üblicherweise behandelnden Ärzte vorgesehen. Die Daten zum Blutdruck im Studienverlauf zeigen für den systolischen Blutdruck Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Blutdruckwerte zu Studienbeginn sind zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar und liegen im Mittel bei 137 mmHg für den systolischen Blutdruck und 78 mmHg für den diastolischen Blutdruck. Bei der Betrachtung der Werte des systolischen Blutdrucks zu Monat

60 zeigt sich, dass sowohl im Interventionsarm (mittlere Absenkung von 2,05 mmHg) als auch im Vergleichsarm (mittlere Absenkung von 0,97 mmHg) zwar eine Absenkung stattgefunden hat, der Unterschied zwischen den Gruppen mit 1 mmHg allerdings nicht sehr groß ist. Beim diastolischen Blutdruck war die mittlere Absenkung in beiden Studienarmen mit 2,2 mmHg im Dulaglutid-Arm und 2,5 mmHg im Placeboarm vergleichbar. Diese Werte zeigen allerdings nur die durchschnittliche Veränderung von Studienbeginn zu Monat 60. In Abbildung 3 und Abbildung 4 sind die Verläufe der durchschnittlichen Änderung des systolischen und des diastolischen Blutdrucks im Vergleich zu Studienbeginn im Studienverlauf dargestellt. Dabei zeigen sich für den diastolischen Blutdruck keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Abbildung 4), während für den systolischen Blutdruck bereits sehr früh nach Studienbeginn (0,5 Monate) sowie auch über den Studienverlauf bis Monat 18 ein auffälliger Unterschied zwischen den Gruppen besteht (Abbildung 3).

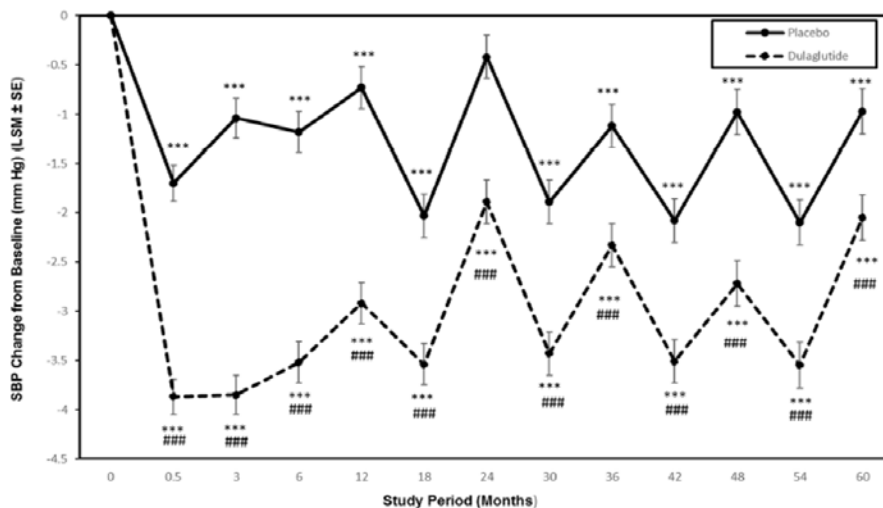


Abbildung 3: Veränderung des mittleren systolischen Blutdrucks ($\pm$ SD) der Patientinnen und Patienten in der Studie REWIND im Vergleich zu Studienbeginn zu verschiedenen Zeitpunkten während der Studie

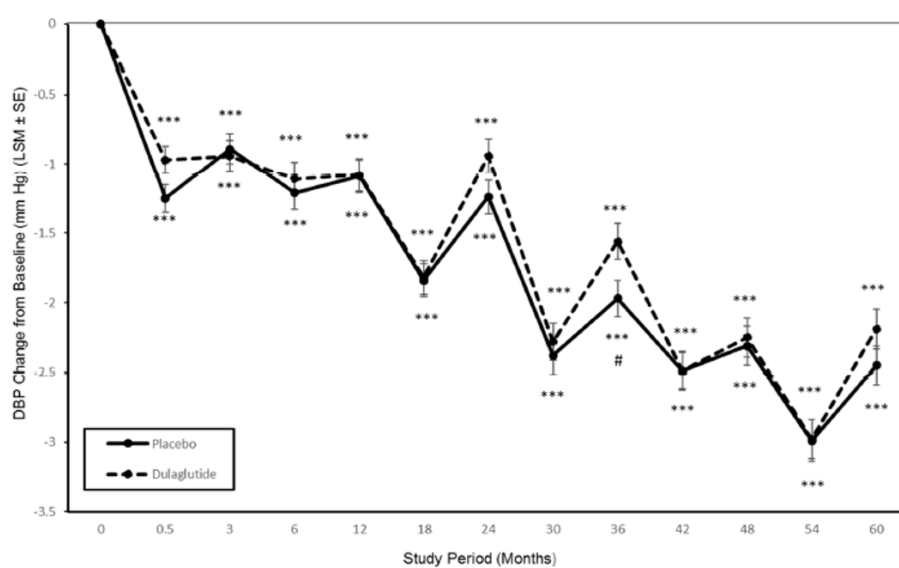


Abbildung 4: Veränderung des mittleren diastolischen Blutdrucks ($\pm$ SD) der Patientinnen und Patienten in der Studie REWIND im Vergleich zu Studienbeginn zu verschiedenen Zeitpunkten während der Studie

Fazit

Zusammenfassend ergeben sich für die Studie REWIND folgende Limitationen:

- Die Darstellung im Dossier ermöglicht keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid für die einzelnen Fragestellungen des G-BA, weil solche Analysen aus der REWIND-Studie nicht sinnvoll zu erstellen sind und der pU dementsprechend hierzu keine Auswertungen vorgelegt hat.
- Ebenso wenig sind Aussagen im Vergleich zu einer Standardtherapie möglich:
 - Zum einen ist fraglich, ob ein Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten überhaupt eine Eskalation der antidiabetischen Therapie benötigt hätte, da zu Studienbeginn potenziell keine unzureichende Blutzuckereinstellung vorlag (Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 7,5 %: ca. 56 %); da Dulaglutid nur bei Patientinnen und Patienten mit unzureichender Blutzuckereinstellung zugelassen ist, wäre die Studie REWIND daher zu großen Teilen außerhalb der Zulassung von Dulaglutid durchgeführt worden. Zum anderen wurde bei Patientinnen und Patienten, bei denen der Eskalationsbedarf aufgrund der unzureichenden Blutzuckereinstellung wahrscheinlich ist (HbA1c-Wert $\geq$ 7,5 %, geschätzter Anteil 44 %), keine gleichwertige Blutzuckerkontrolle in den Behandlungsarmen erzielt und damit das diesbezügliche Studienziel verfehlt.
 - Zudem zeigen sich auch beim systolischen Blutdruck über dem gesamten Studienverlauf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Dulaglutid, obwohl aufgrund der Studienvorgaben eine vergleichbare Blutdruckeinstellung zwischen den Behandlungsgruppen zu erwarten gewesen wäre. Da der Blutdruck

einen großen Einfluss auf zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Endpunkte sowie auf Nierenendpunkte hat, könnten daher die Ergebnisse zugunsten von Dulaglutid verfälscht sein.

Die Ergebnisse der Studie REWIND werden ergänzend in Anhang A.3 dargestellt.

A.3 – Ergebnisse

Tabelle 42 zeigt die Matrix der Endpunkte in der Studie REWIND. In Tabelle 43 bis Tabelle 45 sind die Ergebnisse der Studie dargestellt. Die häufigsten Nebenwirkungen sind in Tabelle 52 bis Tabelle 54 im Anhang A.3.1 dargestellt. Die Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven finden sich – sofern verfügbar – im Anhang A.3.2.

Tabelle 42: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo

Studie	Endpunkte															
	Gesamtüberleben	MACE ^a	Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich)	Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)	Diabetische Retinopathie ^b	Chronische Nierenersatztherapie	Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion ^c	Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere Hypoglykämien	Akute Pankreatitis	Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, UE)	Übelkeit (PT, UE)	Diarrhö (PT, UE)
REWIND	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt bestehend aus den Komponenten „kardiovaskulärer Tod“ (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache), „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ (ohne stumme Myokardinfarkte) und „nicht tödlicher Schlaganfall“ b. kombinierter Endpunkt bestehend aus den Komponenten „diabetische Retinopathie, welche eine Lasertherapie erfordert“, „diabetische Retinopathie, welche eine Vitrektomie erfordert“ und „diabetische Retinopathie, welche eine Anti-VEGF-Therapie erfordert“ c. andauernde (in 2 konsekutiven Messungen) Verdopplung des Serum-Kreatinins im Vergleich zum Ausgangswert und andauernde (bei 2 konsekutiven Berechnungen) $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ d. Es liegen keine verwertbaren Daten vor, da in die Analysen auch stumme Myokardinfarkte eingingen. e. Endpunkt nicht erhoben DSST: Digit Symbol Substitution Test; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; IIEF: International Index of Erectile Function; MACE: schwerwiegendes kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: Vascular endothelial Growth Factor																

Tabelle 43: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Dulaglutid		Placebo		Dulaglutid vs. Placebo
Endpunktkategorie	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Endpunkt		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
REWIND					
Mortalität					
Gesamtüberleben	4949	k. A. 536 (10,8)	4952	k. A. 592 (12,0)	0,90 [0,80; 1,01]; 0,067
Morbidität					
MACE ^b	4949	k. A. 565 (11,4)	4952	k. A. 642 (13,0)	0,87 [0,77; 0,97]; 0,012
kardiovaskulärer Tod ^{c, d}	4949	k. A. 317 (6,4)	4952	k. A. 346 (7,0)	0,91 [0,78; 1,06]; 0,211
nicht tödlicher Myokardinfarkt ^{d, e}	4949	k. A. 169 (3,4)	4952	k. A. 188 (3,8)	0,89 [0,72; 1,09]; 0,267
nicht tödlicher Schlaganfall ^d	4949	k. A. 135 (2,7)	4952	k. A. 175 (3,5)	0,76 [0,61; 0,95]; 0,017
Myokardinfarkt	keine verwertbaren Daten vorhanden ^f				
tödlich ^d	4949	k. A. 26 (0,5)	4952	k. A. 20 (0,4)	1,29 [0,72; 2,30]; 0,397
nicht tödlich ^d	4949	k. A. 169 (3,4)	4952	k. A. 188 (3,8)	0,89 [0,72; 1,09]; 0,267
Schlaganfall ^g	4949	k. A. 158 (3,2)	4952	k. A. 205 (4,1)	0,76 [0,62; 0,94]; 0,010
tödlich ^d	4949	k. A. 26 (0,5)	4952	k. A. 33 (0,7)	0,78 [0,47; 1,30]; 0,344
nicht tödlich ^d	4949	k. A. 135 (2,7)	4952	k. A. 175 (3,5)	0,76 [0,61; 0,95]; 0,017
diabetische Retinopathie	4949	k. A. 95 (1,9)	4952	k. A. 76 (1,5)	1,24 [0,92; 1,68]; 0,156
diabetische Retinopathie, welche eine Lasertherapie erfordert ^d	4949	k. A. 53 (1,1)	4952	k. A. 35 (0,7)	1,51 [0,98; 2,31]; 0,059
diabetische Retinopathie, welche eine Vitrektomie erfordert ^d	4949	k. A. 19 (0,4)	4952	k. A. 13 (0,3)	1,45 [0,72; 2,94]; 0,302
diabetische Retinopathie, welche eine Anti-VEGF-Therapie erfordert ^d	4949	k. A. 50 (1,0)	4952	k. A. 44 (0,9)	1,13 [0,75; 1,69]; 0,561
chronische Nierenersatztherapie ^h	4949	k. A 16 (0,3)	4952	k. A 21 (0,4)	0,75 [0,39; 1,44]; 0,393

Tabelle 43: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dulaglutid		Placebo		Dulaglutid vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion ⁱ	4949	k. A 34 (0,7)	4952	k. A 53 (1,1)	0,63 [0,41; 0,97]; 0,037
Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder dringende Visite ^j aufgrund Herzinsuffizienz	4949	k. A 213 (4,3)	4952	k. A 226 (4,6)	0,93 [0,77; 1,12]; 0,456
a. HR, 95 %-KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, unadjustiert b. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt ohne stumme Myokardinfarkte c. einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache d. Dargestellt sind alle Ereignisse im gesamten Studienverlauf und nicht die in den kombinierten Endpunkt eingegangenen Ereignisse. e. In der dargestellten Analyse der nicht tödlichen Myokardinfarkte wurden stumme Myokardinfarkte nicht berücksichtigt. f. In die zusammenfassende Analyse der tödlichen und nicht tödlichen Myokardinfarkte gingen auch stumme Myokardinfarkte ein. Es liegen keine Auswertungen ohne stumme Myokardinfarkte vor. g. tödlich und nicht tödlich; Patientinnen und Patienten, die mehrere Schlaganfälle hatten wurden nur einmal gezählt h. Dialyse oder Nierentransplantation i. andauernde (in 2 konsekutiven Messungen) Verdopplung des Serum-Kreatinins im Vergleich zum Ausgangswert und andauernde (bei 2 konsekutiven Berechnungen) $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ j. Eine dringende Visite war definiert als ein dringender, nicht geplanter Besuch bei einer Ärztin bzw. bei einem Arzt oder der Notaufnahme, wobei klinische Zeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz vorliegen sollten und die Notwendigkeit einer zusätzlichen oder intensivierten Therapie. HR: Hazard Ratio; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: Vascular endothelial Growth Factor					

Tabelle 44: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dulaglutid		Placebo		Dulaglutid vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
REWIND					
UEs (ergänzend dargestellt)	4949	4575 (92,4)	4952	4535 (91,6)	–
SUEs	4949	1997 (40,4)	4952	2056 (41,5)	0,97 [0,93; 1,02]; 0,249
Abbruch wegen UEs	4949	434 (8,8)	4952	298 (6,0)	1,46 [1,26; 1,68]; < 0,001
schwere Hypoglykämien	4949	57 (1,2)	4952	63 (1,3)	0,91 [0,63; 1,29]; 0,681
akute Pankreatitis ^b	4949	23 (0,5)	4952	13 (0,3)	1,75 [0,91; 3,36] ^c ; 0,098
gastrointestinale Erkrankungen (SOC, UE)	4949	2346 (47,4)	4952	1689 (34,1)	1,39 [1,32; 1,46]; < 0,001
Übelkeit (PT, UE)	4949	737 (14,9)	4952	271 (5,5)	2,72 [2,38; 3,11]; < 0,001
Diarrhö (PT, UE)	4949	671 (13,6)	4952	442 (8,9)	1,52 [1,36; 1,70]; < 0,001
a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [26]) b. Es handelt sich um adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien: 1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. ≥ 3-fache Erhöhung der oberen Normalwertgrenze der Serumamylase und / oder der Serumlipase und 3. Nachweis mittels CT bzw. MRT. Diskrepante Angaben zu Modul 4 E; dargestellt sind die von einem unabhängigen, externen und verblindeten CEC adjudizierten Ereignisse aus dem Studienbericht. Dabei waren alle angegebenen Ereignisse symptomatisch. c. Peto-OR als Schätzer für das RR, eigene Berechnung CEC: Endpunkt-Bewertungskomitee; CT: Computertomografie; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 45: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: HbA1c und Körpergewicht) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dulaglutid			Placebo			Dulaglutid vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Monat 60 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Monat 60 MW ^b (SE)	
REWIND							
Morbidität							
HbA _{1c} [%] (ergänzend dargestellt)	k. A.	7,3 (1,1)	-0,3 (0,02)	k. A.	7,4 (1,1)	0,2 (0,02)	-0,51 [-0,57; -0,45];

Für die folgenden Endpunkte zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zum Vorteil von Dulaglutid + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie:

- nicht tödlicher Schlaganfall
- andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion

Für die folgenden Endpunkte zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zum Nachteil von Dulaglutid + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie:

- Abbruch wegen UEs
- gastrointestinale Erkrankungen (SOC, UE)
 - Übelkeit (PT, UE)
 - Erbrechen (PT, UE)

Für die anderen dargestellten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass sich für einzelne SUEs (PTs) ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zeigen, nämlich für das PT Vorhofflimmern zuungunsten von Dulaglutid und für das PT Herzinsuffizienz zugunsten von Dulaglutid. Die Gesamtanalyse der PTs zeigt jedoch, dass diese beiden PTs allein das jeweilige Krankheitskonstrukt Vorhofflimmern bzw. Herzinsuffizienz nicht sachgerecht

abbilden, da solche Ereignisse in relevantem Umfang auch unter anderen PTs erfasst wurden. Zu diesen beiden Krankheitskonstrukten wären daher standardisierte zusammenfassende Analysen aller schwerwiegenden Ereignisse der jeweiligen PTs auf Basis der individuellen Patientendaten sinnvoll (standardisierte MedDRA-Abfragen [SMQs]).

Insgesamt ist bei der Ergebnisinterpretation zu berücksichtigen, dass die Vorteile von Dulaglutid bei den zerebrovaskulären und kardiovaskulären Endpunkten sowie bei den Nierenendpunkten durch den auffällig unterschiedlichen Verlauf des systolischen Blutdrucks zwischen den Behandlungsgruppen bedingt sein könnten. Dabei ist unklar, ob die Unterschiede im Blutdruckverlauf allein aus der Gabe von Dulaglutid resultiert, oder aus der unterschiedlichen Anpassung der kardiovaskulären Begleitmedikation zwischen den Studienarmen.

A.3.1 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die bei mindestens 0,1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 46: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid N = 4949	Placebo N = 4952
REWIND		
Gesamtrate UEs	4575 (92,44)	4535 (91,58)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	406 (8,20)	404 (8,16)
Anaemie	258 (5,21)	247 (4,99)
Eisenmangelanaemie	52 (1,05)	55 (1,11)
Herzerkrankungen	1325 (26,77)	1340 (27,06)
Vorhofflimmern	259 (5,23)	233 (4,71)
Angina pectoris	196 (3,96)	188 (3,80)
Herzinsuffizienz	122 (2,47)	177 (3,57)
Koronare Herzerkrankung	109 (2,20)	107 (2,16)
Mitralklappeninsuffizienz	96 (1,94)	105 (2,12)
Linksherzhypertrophie	77 (1,56)	79 (1,60)
Palpitationen	69 (1,39)	50 (1,01)
Myokardiale Ischaemie	65 (1,31)	77 (1,55)
Linksschenkelblock	60 (1,21)	67 (1,35)
Angina pectoris instabil	58 (1,17)	65 (1,31)
Stauungsinsuffizienz	57 (1,15)	69 (1,39)
Trikuspidalklappeninsuffizienz	57 (1,15)	54 (1,09)
Atrioventrikulaerer Block ersten Grades	57 (1,15)	42 (0,85)
Akutes Koronarsyndrom	56 (1,13)	53 (1,07)
Rechtsschenkelblock	54 (1,09)	66 (1,33)
Myokardinfarkt	52 (1,05)	46 (0,93)
Ventrikulaere Extrasystolen	46 (0,93)	58 (1,17)
Akuter Myokardinfarkt	43 (0,87)	56 (1,13)
Herzinsuffizienz chronisch	39 (0,79)	52 (1,05)
Sinusbradykardie	37 (0,75)	55 (1,11)
Kongenitale, familiaere und genetische Erkrankungen	56 (1,13)	49 (0,99)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	259 (5,23)	267 (5,39)
Vertigo	112 (2,26)	117 (2,36)
Endokrine Erkrankungen	235 (4,75)	254 (5,13)
Hypothyreose	96 (1,94)	113 (2,28)
Augenerkrankungen	773 (15,62)	781 (15,77)
Katarakt	376 (7,60)	391 (7,90)
Diabetische Retinopathie	126 (2,55)	122 (2,46)
Glaukom	56 (1,13)	62 (1,25)

Tabelle 46: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid N = 4949	Placebo N = 4952
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2346 (47,40)	1689 (34,11)
Uebelkeit	737 (14,89)	271 (5,47)
Diarrhoe	671 (13,56)	442 (8,93)
Obstipation	364 (7,36)	213 (4,30)
Erbrechen	330 (6,67)	159 (3,21)
Dyspepsie	292 (5,90)	148 (2,99)
Abdominalschmerz	213 (4,30)	182 (3,68)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	166 (3,35)	126 (2,54)
Schmerzen Oberbauch	157 (3,17)	107 (2,16)
Gastritis	154 (3,11)	131 (2,65)
Bauch aufgetrieben	122 (2,47)	71 (1,43)
Aufstossen	104 (2,10)	10 (0,20)
Dickdarmpolyp	103 (2,08)	81 (1,64)
Haemorrhoiden	94 (1,90)	76 (1,53)
Flatulenz	85 (1,72)	50 (1,01)
Abdominale Beschwerden	63 (1,27)	23 (0,46)
Hiatushernie	59 (1,19)	40 (0,81)
Chronische Gastritis	54 (1,09)	37 (0,75)
Darmdivertikel	51 (1,03)	43 (0,87)
Divertikel	50 (1,01)	39 (0,79)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	862 (17,42)	900 (18,17)
Oedem peripher	187 (3,78)	243 (4,91)
Ermuedung	179 (3,62)	143 (2,89)
Asthenie	121 (2,44)	85 (1,72)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	114 (2,30)	129 (2,61)
Periphere Schwellung	60 (1,21)	77 (1,55)
Leber- und Gallenerkrankungen	385 (7,78)	362 (7,31)
Steatosis hepatis	144 (2,91)	134 (2,71)
Cholelithiasis	138 (2,79)	120 (2,42)
Erkrankungen des Immunsystems	80 (1,62)	80 (1,62)

Tabelle 46: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid N = 4949	Placebo N = 4952
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2700 (54,56)	2722 (54,97)
Harnwegsinfektion	594 (12,00)	553 (11,17)
Nasopharyngitis	564 (11,40)	535 (10,80)
Bronchitis	419 (8,47)	428 (8,64)
Grippe	374 (7,56)	411 (8,30)
Infektion der oberen Atemwege	370 (7,48)	412 (8,32)
Pneumonie	262 (5,29)	291 (5,88)
Gastroenteritis	191 (3,86)	131 (2,65)
Sinusitis	116 (2,34)	128 (2,58)
Zellulitis	107 (2,16)	136 (2,75)
Herpes zoster	103 (2,08)	94 (1,90)
Zystitis	85 (1,72)	70 (1,41)
Pharyngitis	83 (1,68)	95 (1,92)
Infektion der unteren Atemwege	81 (1,64)	83 (1,68)
Konjunktivitis	73 (1,48)	79 (1,60)
Virusinfektion der Atemwege	63 (1,27)	55 (1,11)
Virusinfektion	60 (1,21)	57 (1,15)
Onychomykose	59 (1,19)	78 (1,58)
Atemwegsinfektion	59 (1,19)	62 (1,25)
Infektion lokalisiert	51 (1,03)	56 (1,13)
Ohreninfektion	42 (0,85)	54 (1,09)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1121 (22,65)	1141 (23,04)
Sturz	237 (4,79)	252 (5,09)
Kontusion	133 (2,69)	122 (2,46)
Baenderzerrung	85 (1,72)	69 (1,39)
Verletzung der Gliedmassen	70 (1,41)	86 (1,74)
Risswunde	62 (1,25)	56 (1,13)
Rippenfraktur	43 (0,87)	53 (1,07)
Untersuchungen	608 (12,29)	642 (12,96)
Gewicht erniedrigt	100 (2,02)	53 (1,07)
Glykolisiertes Haemoglobin erhöht	96 (1,94)	151 (3,05)
Glukose im Blut erhöht	55 (1,11)	75 (1,51)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1411 (28,51)	1320 (26,66)
Hypoglykämie	459 (9,27)	411 (8,30)
Appetit vermindert	326 (6,59)	105 (2,12)
Hyperglykämie	199 (4,02)	372 (7,51)
Gicht	109 (2,20)	113 (2,28)

Tabelle 46: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid N = 4949	Placebo N = 4952
Dyslipidaemie	86 (1,74)	87 (1,76)
Hyperurikaemie	76 (1,54)	82 (1,66)
Dehydratation	64 (1,29)	39 (0,79)
Vitamin D-Mangel	58 (1,17)	55 (1,11)
Hyperkaliaemie	48 (0,97)	56 (1,13)
Struma	42 (0,85)	50 (1,01)
Hyperlipidaemie	38 (0,77)	53 (1,07)
Hypertriglyzeridaemie	42 (0,85)	55 (1,11)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1903 (38,45)	1861 (37,58)
Rueckenschmerzen	452 (9,13)	423 (8,54)
Osteoarthrose	438 (8,85)	399 (8,06)
Arthralgie	376 (7,60)	393 (7,94)
Schmerz in einer Extremitaet	262 (5,29)	246 (4,97)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	174 (3,52)	161 (3,25)
Muskelspasmen	139 (2,81)	148 (2,99)
Osteoarthritis der Wirbelsaeule	113 (2,28)	142 (2,87)
Myalgie	97 (1,96)	110 (2,22)
Arthritis	82 (1,66)	77 (1,55)
Nackenschmerzen	66 (1,33)	74 (1,49)
Bursitis	65 (1,31)	64 (1,29)
Wirbelsaeulenschmerz	58 (1,17)	39 (0,79)
Rotatorensyndrom der Schulter	56 (1,13)	52 (1,05)
Bandscheibenprotrusion	55 (1,11)	72 (1,45)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	55 (1,11)	56 (1,13)
Tendonitis	53 (1,07)	56 (1,13)
Osteoporose	50 (1,01)	54 (1,09)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	591 (11,94)	595 (12,02)
gutartige Prostatahyperplasie ^c	161 (6,09)	153 (5,73)
Basalzellkarzinom	51 (1,03)	90 (1,82)

Tabelle 46: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid N = 4949	Placebo N = 4952
Erkrankungen des Nervensystems	1601 (32,35)	1529 (30,88)
Schwindelgefuehl	327 (6,61)	298 (6,02)
Kopfschmerz	326 (6,59)	290 (5,86)
Diabetische Neuropathie	213 (4,30)	231 (4,66)
Ischialgie	107 (2,16)	108 (2,18)
Synkope	98 (1,98)	81 (1,64)
periphere Neuropathie	80 (1,62)	72 (1,45)
Karpaltunnelsyndrom	76 (1,54)	47 (0,95)
Hypoaesthesie	68 (1,37)	70 (1,41)
Paraesthesie	62 (1,25)	64 (1,29)
Psychiatrische Erkrankungen	478 (9,66)	515 (10,40)
Depression	145 (2,93)	158 (3,19)
Schlaflosigkeit	127 (2,57)	121 (2,44)
Angst	91 (1,84)	80 (1,62)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1064 (21,50)	1193 (24,09)
Mikroalbuminurie	232 (4,69)	259 (5,23)
diabetische Nephropathie	126 (2,55)	157 (3,17)
chronische Nierenerkrankung	122 (2,47)	142 (2,87)
Nephrolithiasis	116 (2,34)	111 (2,24)
Nierenzyste	95 (1,92)	93 (1,88)
akute Nierenschaedigung	90 (1,82)	93 (1,88)
Nierenversagen	73 (1,48)	88 (1,78)
Haematurie	71 (1,43)	70 (1,41)
Proteinurie	65 (1,31)	65 (1,31)
Nierenfunktionsbeeintraechtigung	43 (0,87)	60 (1,21)
Harninkontinenz	40 (0,81)	56 (1,13)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	413 (8,35)	399 (8,06)
gutartige Prostatahyperplasie ^c	161 (6,09) ^d	153 (5,73) ^d
Erektionsstoerung ^c	48 (1,82)	54 (2,02)
Prostatitis ^c	28 (1,06)	24 (0,90)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	955 (19,30)	935 (18,88)
Husten	240 (4,85)	256 (5,17)
Dyspnoe	126 (2,55)	136 (2,75)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	103 (2,08)	92 (1,86)
Asthma	65 (1,31)	63 (1,27)
Schlafapnoe-Syndrom	62 (1,25)	61 (1,23)
Belastungsdyspnoe	53 (1,07)	51 (1,03)
Epistaxis	51 (1,03)	42 (0,85)

Tabelle 46: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid N = 4949	Placebo N = 4952
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	677 (13,68)	759 (15,33)
Hautulkus	95 (1,92)	98 (1,98)
Ausschlag	73 (1,48)	93 (1,88)
Pruritus	52 (1,05)	69 (1,39)
Ekzem	51 (1,03)	47 (0,95)
Gefaesserkrankungen	907 (18,33)	1031 (20,82)
Hypertonie	363 (7,33)	455 (9,19)
Hypotonie	85 (1,72)	67 (1,35)
periphere arterielle Verschlusskrankheit	78 (1,58)	90 (1,82)
Periphere Venenerkrankung	36 (0,73)	53 (1,07)
hypertensive Krise	32 (0,65)	55 (1,11)
a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. geschlechtsspezifisches Ereignis für Männer, Angaben basieren auf N = 2643 (Dulaglutid) und N = 2669 (Placebo) d. eigene Berechnung MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse		

Tabelle 47: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid N = 4949	Placebo N = 4952
REWIND		
Gesamtrate SUEs	1997 (40,35)	2056 (41,52)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	61 (1,23)	50 (1,01)
Herzerkrankungen	566 (11,44)	587 (11,85)
Vorhofflimmern	93 (1,88)	63 (1,27)
Herzinsuffizienz	78 (1,58)	105 (2,12)
Koronare Herzerkrankung	58 (1,17)	59 (1,19)
Angina pectoris	56 (1,13)	61 (1,23)
Angina pectoris instabil	44 (0,89)	56 (1,13)
Akuter Myokardinfarkt	39 (0,79)	53 (1,07)
Augenerkrankungen	39 (0,79)	54 (1,09)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	244 (4,93)	239 (4,83)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	90 (1,82)	108 (2,18)
Leber- und Gallenerkrankungen	119 (2,40)	111 (2,24)
Cholelithiasis	44 (0,89)	51 (1,03)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	489 (9,88)	516 (10,42)
Pneumonie	135 (2,73)	151 (3,05)
Harnwegsinfektion	64 (1,29)	61 (1,23)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	264 (5,33)	261 (5,27)
Sturz	110 (2,22)	124 (2,50)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	173 (3,50)	201 (4,06)
Hypoglykämie	63 (1,27)	72 (1,45)
Hyperglykämie	46 (0,93)	67 (1,35)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	260 (5,25)	239 (4,83)
Osteoarthritis	137 (2,77)	110 (2,22)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	334 (6,75)	338 (6,83)
Erkrankungen des Nervensystems	222 (4,49)	251 (5,07)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	159 (3,21)	183 (3,70)
akute Nierenschädigung	61 (1,23)	67 (1,35)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	59 (1,19)	41 (0,83)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	152 (3,07)	180 (3,63)
Gefäßerkrankungen	159 (3,21)	174 (3,51)
a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 48: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid N = 4949	Placebo N = 4952
REWIND		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	434 (8,77)	298 (6,02)
Herzerkrankungen	13 (0,26)	15 (0,30)
Herzinsuffizienz	1 (0,02)	6 (0,12)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	201 (4,06)	54 (1,09)
Uebelkeit	64 (1,29)	7 (0,14)
Diarrhoe	33 (0,67)	9 (0,18)
Erbrechen	31 (0,63)	4 (0,08)
Dyspepsie	12 (0,24)	2 (0,04)
Pankreatitis akut	8 (0,16)	3 (0,06)
Bauch aufgetrieben	7 (0,14)	5 (0,10)
Obstipation	7 (0,14)	2 (0,04)
Abdominale Beschwerden	7 (0,14)	0 (0,00)
Abdominalschmerz	5 (0,10)	5 (0,10)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (0,30)	6 (0,12)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (0,10)	5 (0,10)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (0,32)	17 (0,34)
Pneumonie	4 (0,08)	6 (0,12)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (0,16)	9 (0,18)
Untersuchungen	10 (0,20)	14 (0,28)
Gewicht erniedrigt	5 (0,10)	5 (0,10)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	27 (0,55)	14 (0,28)
Appetit vermindert	15 (0,30)	2 (0,04)
Hypoglykämie	5 (0,10)	0 (0,00)
Hyperglykämie	2 (0,04)	8 (0,16)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	62 (1,25)	73 (1,47)
Pankreaskarzinom	5 (0,10)	2 (0,04)
Erkrankungen des Nervensystems	22 (0,44)	30 (0,61)
Demenz	1 (0,02)	6 (0,12)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (0,08)	6 (0,12)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22 (0,44)	28 (0,57)
Nierenversagen	6 (0,12)	9 (0,18)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	6 (0,12)	2 (0,04)
akute Nierenschädigung	2 (0,04)	5 (0,10)

Tabelle 48: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid N = 4949	Placebo N = 4952
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (0,10)	7 (0,14)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8 (0,16)	12 (0,24)

a. Ereignisse, die bei $\geq 0,1$ % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

A.3.2 – Kaplan-Meier-Kurven

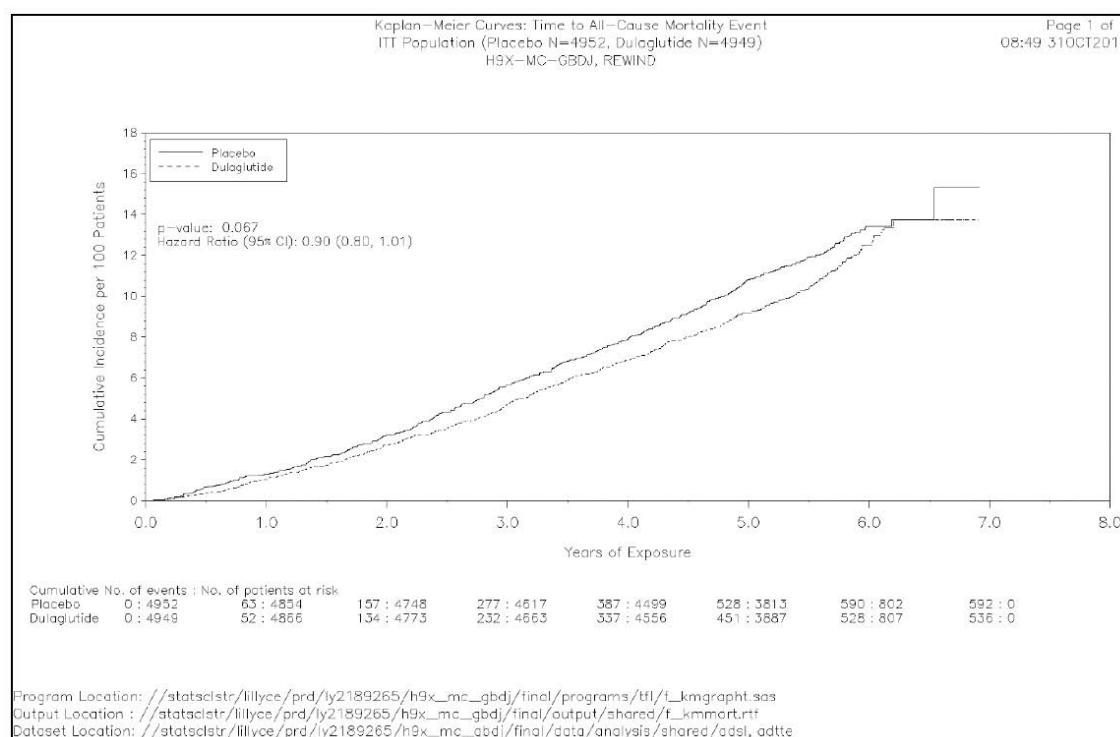


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben

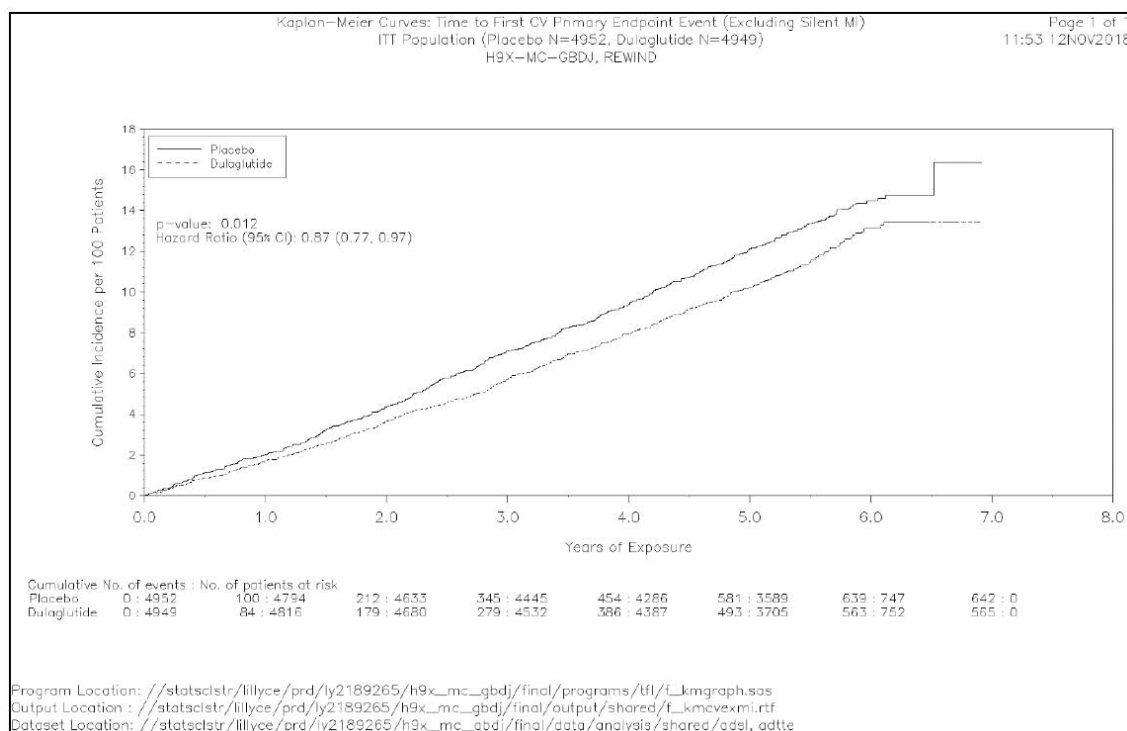


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt MACE (ohne stumme Myokardinfarkte)

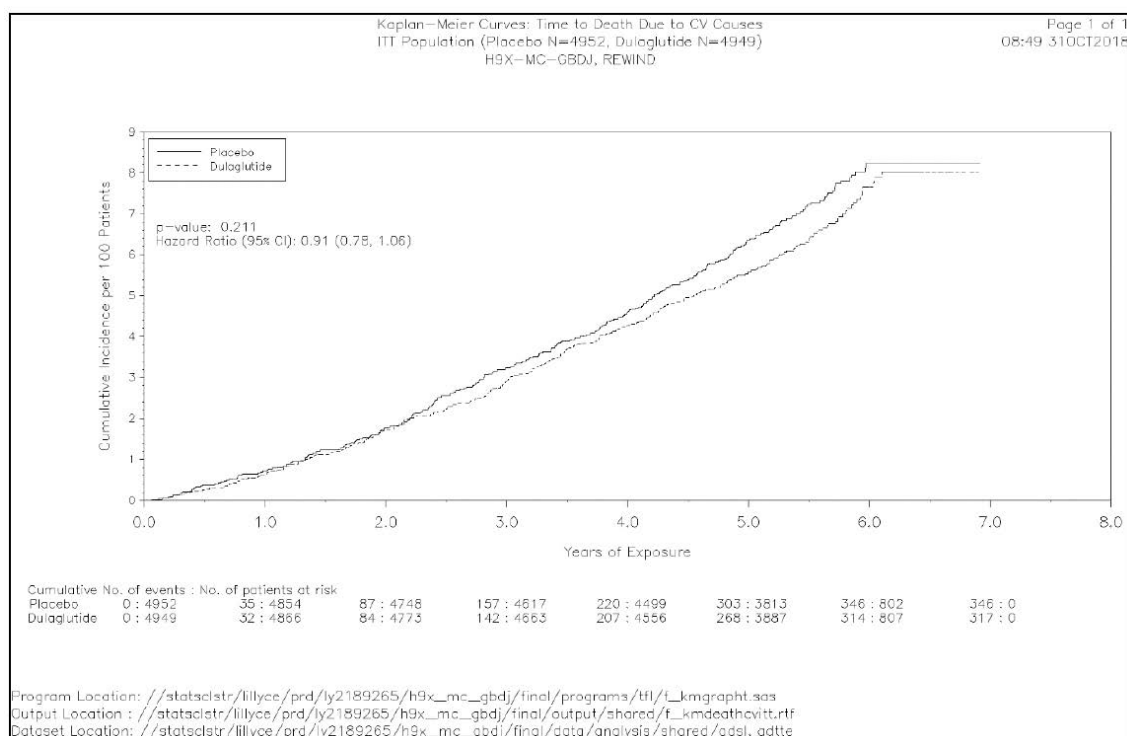


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache)

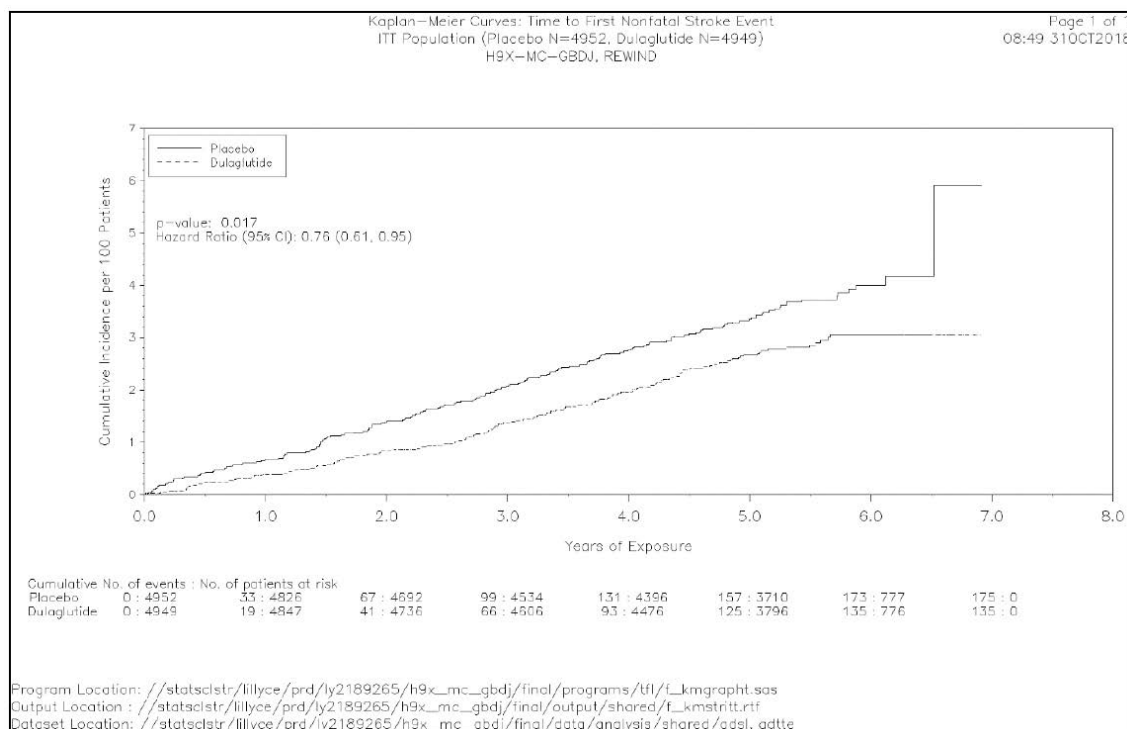


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall

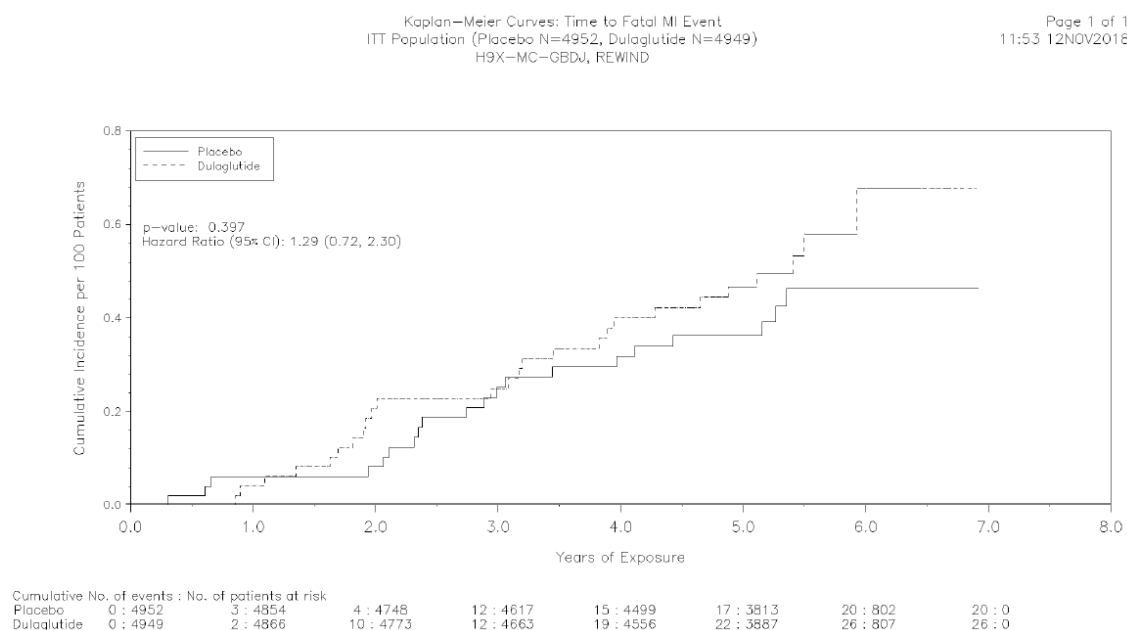


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt tödlicher Myokardinfarkt

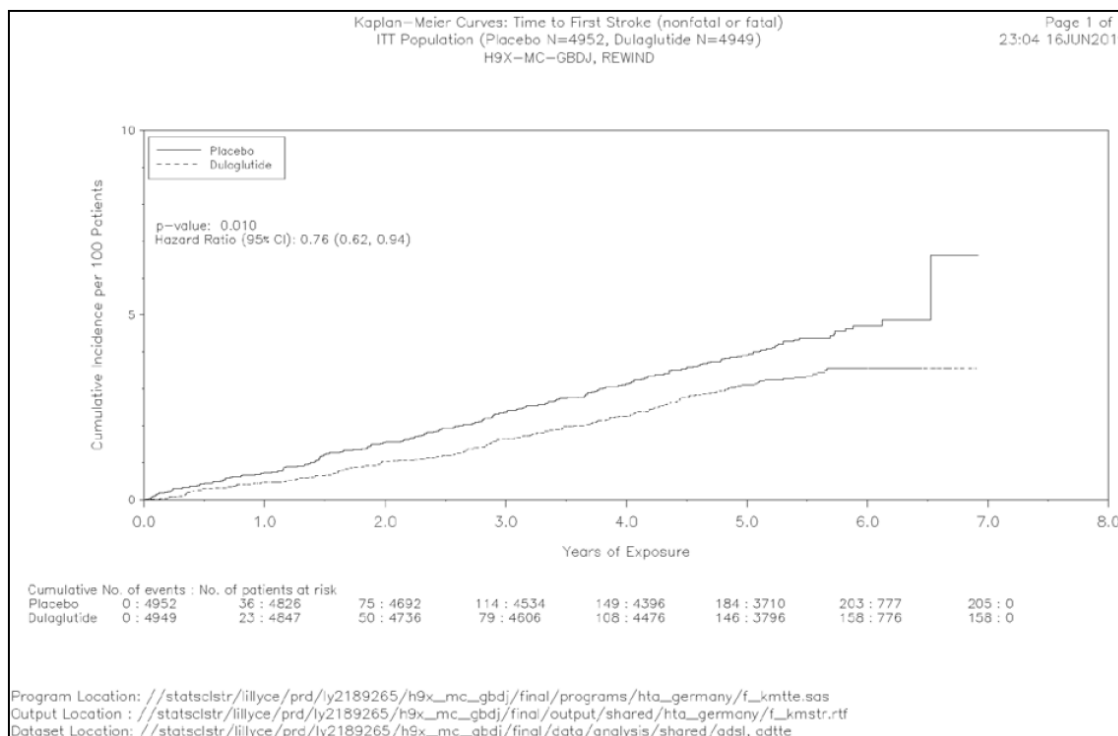


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich)

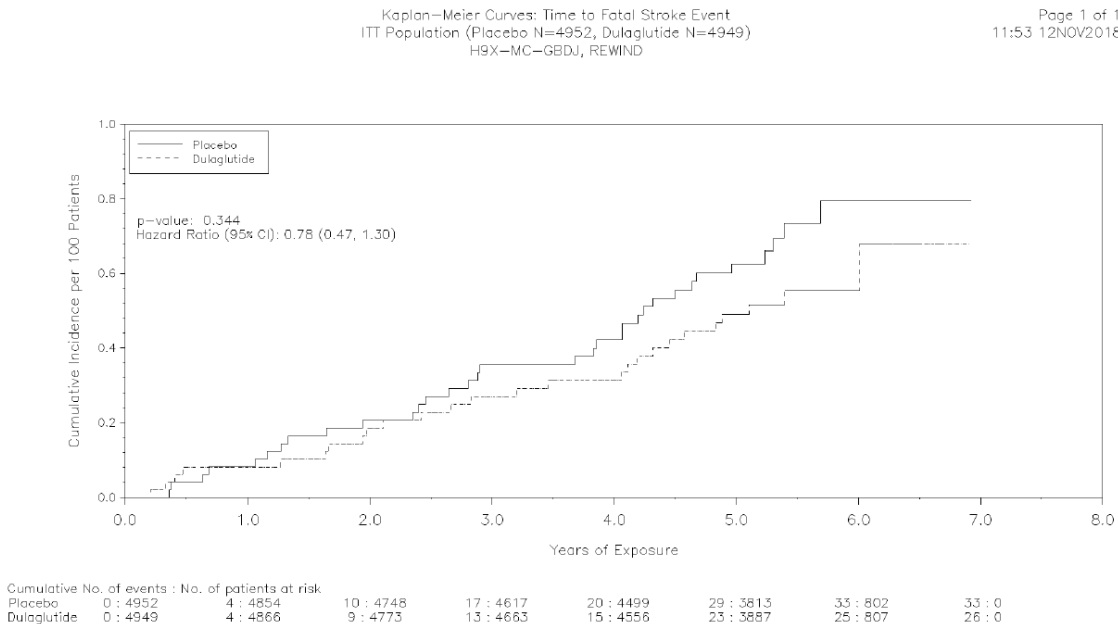


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich)

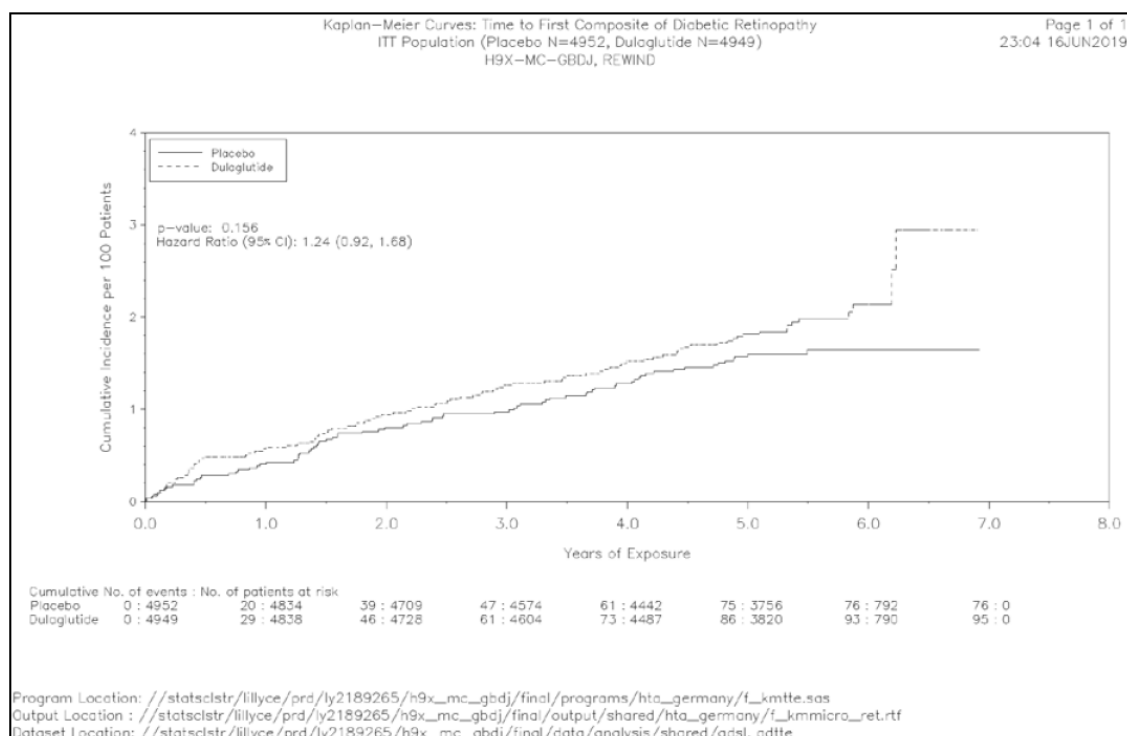


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt diabetische Retinopathie

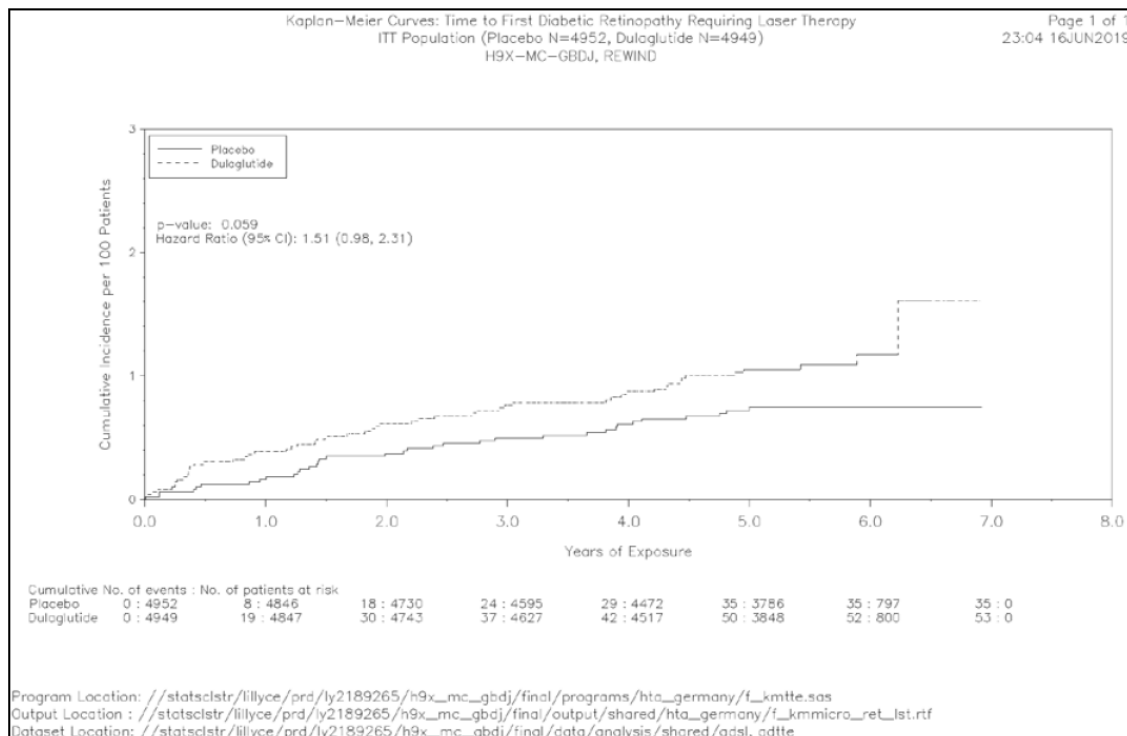


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt diabetische Retinopathie, welche eine Lasertherapie erfordert

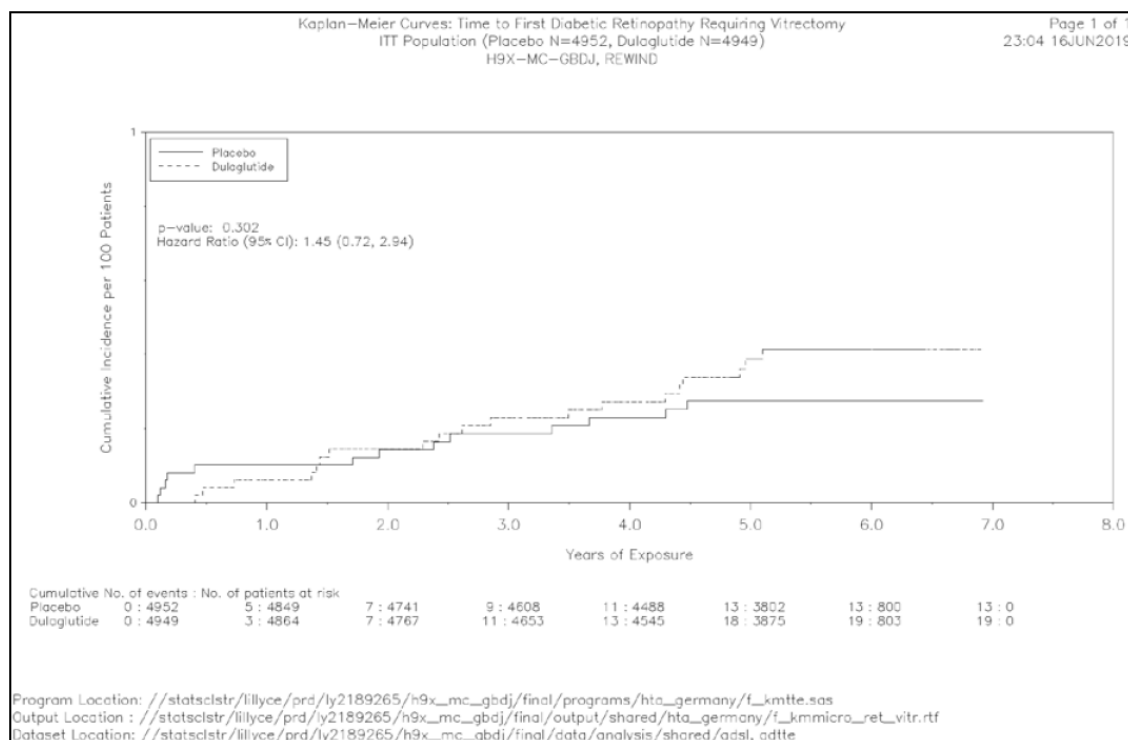


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt diabetische Retinopathie, welche eine Vitrektomie erfordert

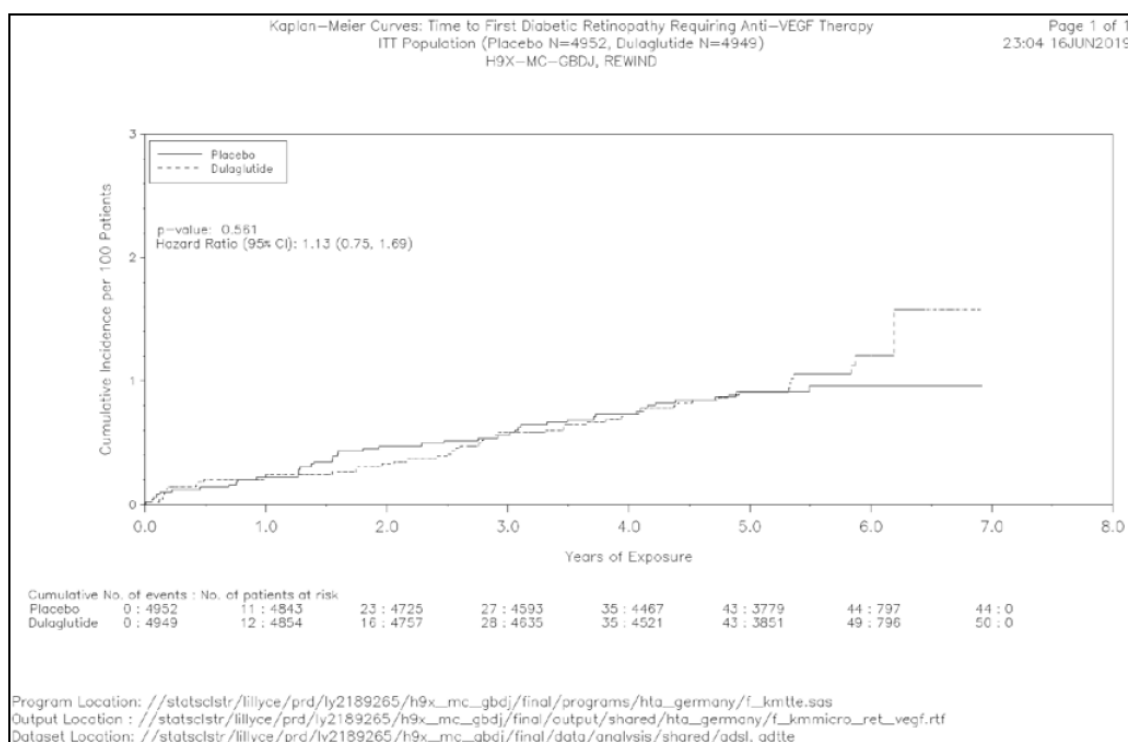


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt diabetische Retinopathie, welche eine Anti-VEGF-Therapie erfordert

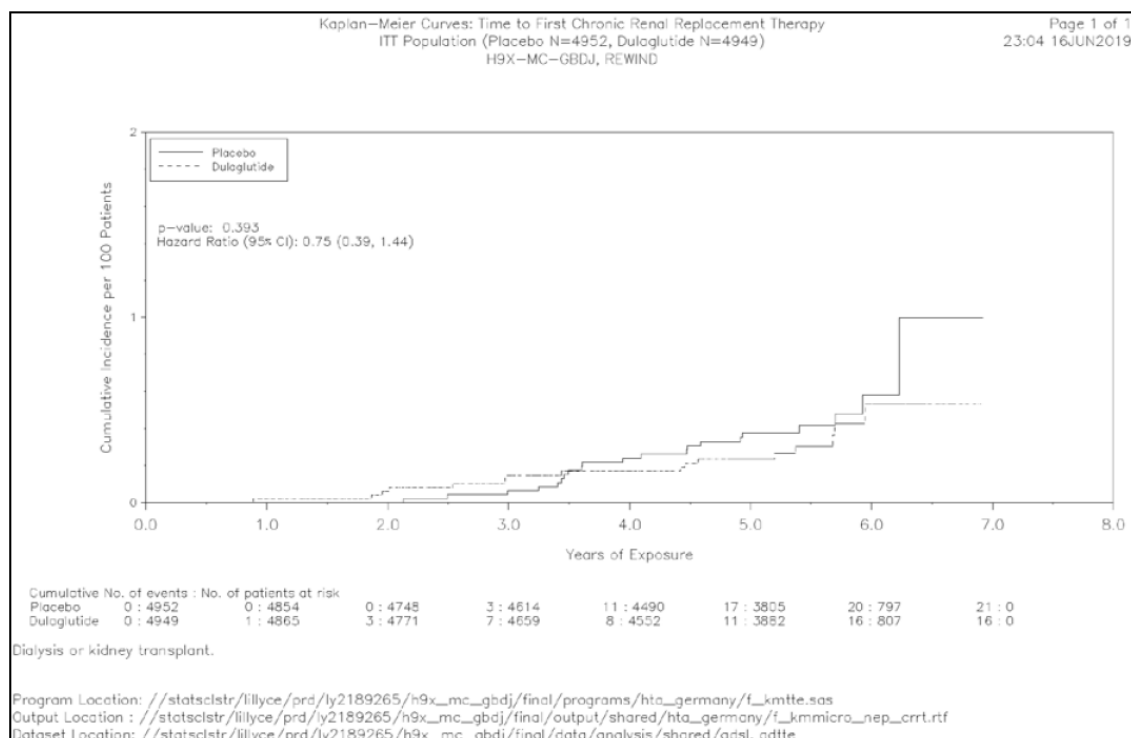


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt chronische Nierenersatztherapie

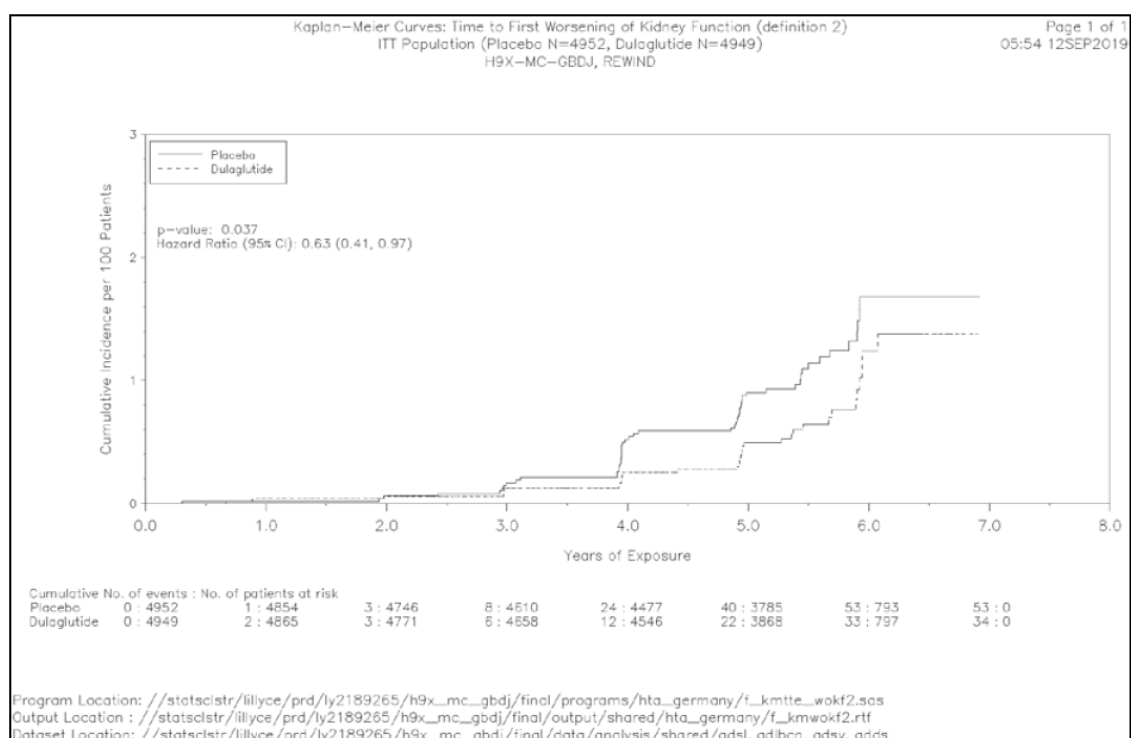


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion

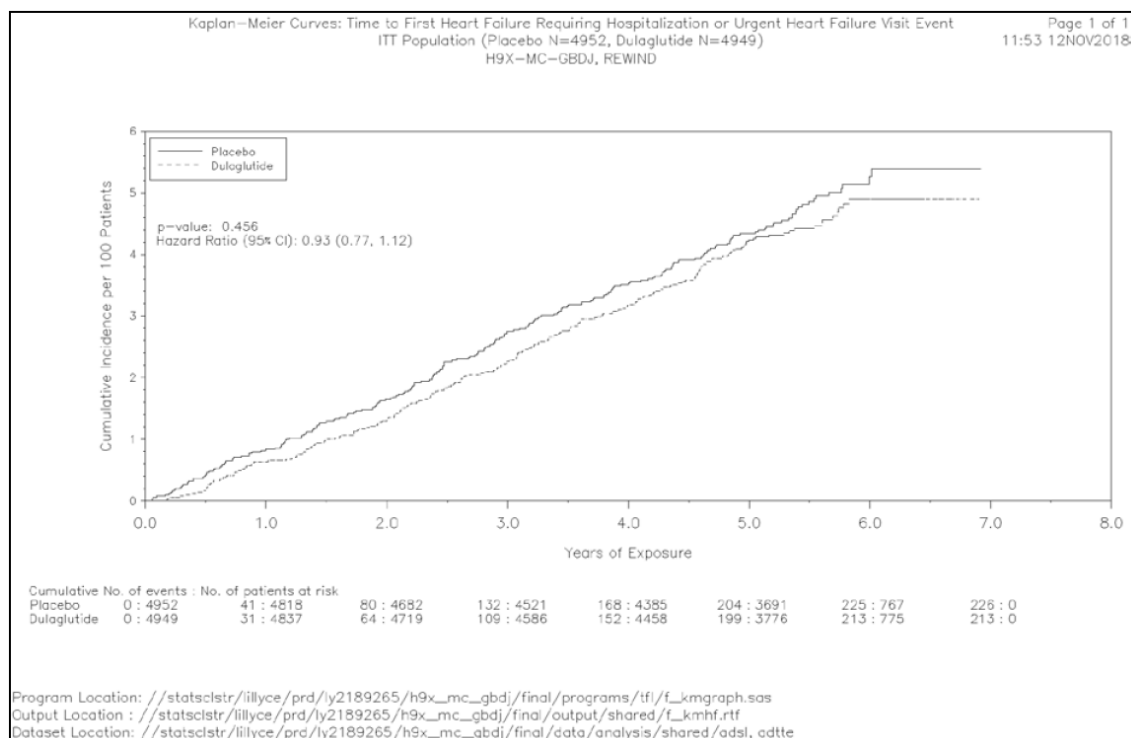


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz

Anhang B – Ergebnisse (Fragestellung B)

B.1 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 49: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid + Metformin N = 20	Liraglutid + Metformin N = 24
AWARD-6		
Gesamtrate UEs	14 (70,0)	12 (50,0)
Herzerkrankungen	2 (10,0)	0 (0)
Augenerkrankungen	2 (10,0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (35,0)	9 (37,5)
Diarrhoe	2 (10,0)	3 (12,5)
Dyspepsie	3 (15,0)	2 (8,3)
Uebelkeit	5 (25,0)	5 (20,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (15,0)	1 (4,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (25,0)	4 (16,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (20,0)	2 (8,3)
Kontusion	3 (15,0)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (10,0)	3 (12,5)
Appetit vermindert	2 (10,0)	2 (8,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (20,0)	3 (12,5)
Osteoarthritis	2 (10,0)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (25,0)	3 (12,5)
Schwindelgefühl	2 (10,0)	0 (0)
Kopfschmerz	2 (10,0)	2 (8,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (10,0)	1 (4,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 50: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid + Metformin N = 20	Liraglutid + Metformin N = 24
SOC ^b PT ^b		
AWARD-6		
Gesamtrate UEs	0 (0)	2 (8,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 51: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid + Metformin N = 20	Liraglutid + Metformin N = 24
SOC ^a PT ^a		
AWARD-6		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	0 (0)	3 (12,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	2 (8,3)
Diarrhoe	0 (0)	1 (4,2)
Uebelkeit	0 (0)	1 (4,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (4,2)
Rueckenschmerzen	0 (0)	1 (4,2)
a. MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang C – Ergebnisse (Fragestellung D)

C.1 – HbA1c-Verläufe

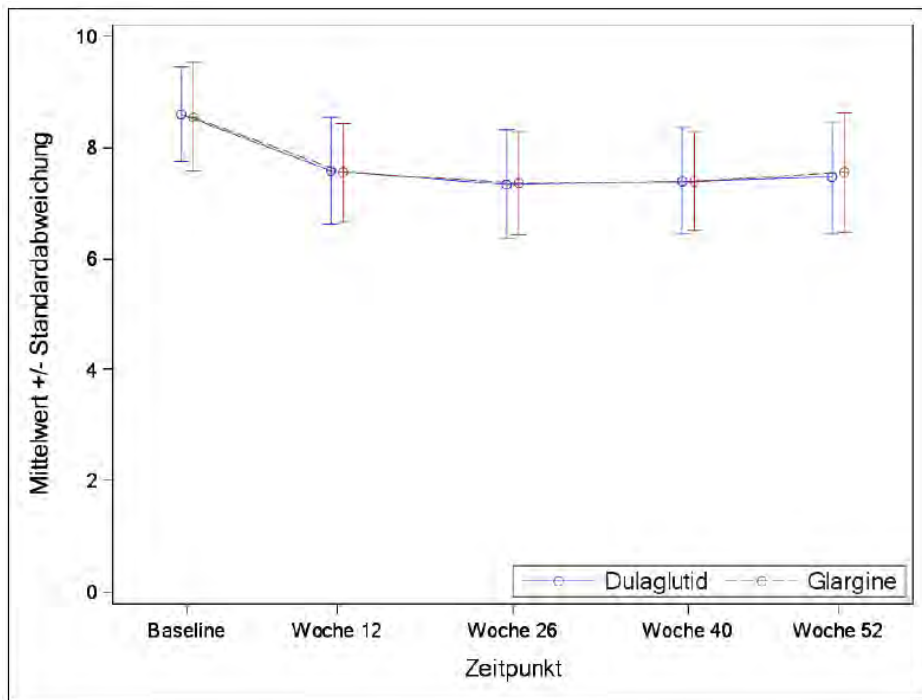


Abbildung 19: Zeitliche Verläufe der HbA1c-Werte in % ($\pm$ SD) in der Studie AWARD-7 (Fragestellung D) ohne Berücksichtigung der Daten nach Gabe einer Notfallmedikation oder nach Abbruch der Studienbehandlung.

C.2 – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOC_s und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOC_s / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 52: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid + Insulin lispro N = 192	Insulin glargin + Insulin lispro N = 194
AWARD-7		
Gesamtrate UEs	172 (89,6)	160 (82,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems kongenital	7 (3,6)	18 (9,3)
Anaemie	5 (2,6)	11 (5,7)
Herzerkrankungen	23 (12,0)	25 (12,9)
Augenerkrankungen	12 (6,3)	11 (5,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	89 (46,4)	46 (23,7)
Diarrhoe	33 (17,2)	14 (7,2)
Uebelkeit	38 (19,8)	9 (4,6)
Erbrechen	26 (13,5)	9 (4,6)
Obstipation	12 (6,3)	6 (3,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	39 (20,3)	38 (19,6)
Oedem peripher	11 (5,7)	15 (7,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	74 (38,5)	88 (45,4)
Harnwegsinfektion	14 (7,3)	21 (10,8)
Infektion der oberen Atemwege	8 (4,2)	20 (10,3)
Grippe	12 (6,3)	10 (5,2)
Nasopharyngitis	11 (5,7)	12 (6,2)
Sinusitis	2 (1,0)	11 (5,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	24 (12,5)	20 (10,3)
Untersuchungen	96 (50,0)	104 (53,6)
Kreatinin im Blut erhoelt	77 (40,1)	91 (46,9)
glomerulaere Filtrationsrate vermindert	17 (8,9)	26 (13,4)
Gewicht erhoelt	9 (4,7)	16 (8,2)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	51 (26,6)	53 (27,3)
Hyperkaliaemie	12 (6,3)	13 (6,7)
Hypoglykaemie	3 (1,6)	16 (8,2)
Appetit vermindert	11 (5,7)	3 (1,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	37 (19,3)	35 (18,0)
Rueckenschmerzen	10 (5,2)	7 (3,6)
Erkrankungen des Nervensystems	34 (17,7)	29 (14,9)
Schwindelgefuehl	8 (4,2)	10 (5,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (7,8)	20 (10,3)

Tabelle 52: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid + Insulin lispro N = 192	Insulin glargin + Insulin lispro N = 194
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25 (13,0)	31 (16,0)
Husten	7 (3,6)	15 (7,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	17 (8,9)	21 (10,8)
Gefaesserkrankungen	28 (14,6)	37 (19,1)
Hypertonie	14 (7,3)	21 (10,8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 53: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid + Insulin lispro N = 192	Insulin glargin + Insulin lispro N = 194
AWARD-7		
Gesamtrate SUEs	41 (21,4)	56 (28,9)
Herzerkrankungen	9 (4,7)	15 (7,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	9 (4,7)	14 (7,2)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	6 (3,1)	14 (7,2)
Hypoglykaemie	1 (0,5)	13 (6,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 54: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid + Insulin lispro N = 192	Insulin glargin + Insulin lispro N = 194
AWARD-7		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	22 (11,5)	7 (3,6)
Herzerkrankungen	1 (0,5)	2 (1,0)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0)	1 (0,5)
Koronare Herzerkrankung	0 (0)	1 (0,5)
Herzklappeninsuffizienz	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (6,3)	0 (0)
Diarrhoe	5 (2,6)	0 (0)
Uebelkeit	3 (1,6)	0 (0)
Erbrechen	3 (1,6)	0 (0)
Pankreatitis akut	1 (0,5)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,5)	0 (0)
plötzlicher Tod	1 (0,5)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,0)	0 (0)
Zellulitis	1 (0,5)	0 (0)
virale Gastroenteritis	1 (0,5)	0 (0)
Untersuchungen	3 (1,6)	2 (1,0)
Kreatinin im Blut erhöht	0 (0)	2 (1,0)
glomeruläre Filtrationsrate vermindert	2 (1,0)	0 (0)
Pankreasenzyme erhöht	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (1,6)	3 (1,5)
Terminale Nierenerkrankung	3 (1,6)	2 (1,0)
akute Nierenschädigung	0 (0)	1 (0,5)
a. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Joost, Hans-Georg	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	nein	ja	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Frau Elke Brückel Deutsche Diabetes Föderation e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?