

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Dulaglutid (Trulicity[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.01.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	8
1.1 Administrative Informationen.....	9
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	10
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	60
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	67
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	9
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	9
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	10
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-9: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens der Kombinationstherapie mit Metformin auf Endpunktebene –kontinuierliche Endpunkte	27
Tabelle 1-10: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens der Kombinationstherapie mit Metformin auf Endpunktebene – dichotome Endpunkte	29
Tabelle 1-11: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens der Kombinationstherapie mit Metformin und SU auf Endpunktebene –kontinuierliche Endpunkte	36
Tabelle 1-12: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens der Kombinationstherapie mit Metformin und SU auf Endpunktebene –dichotome Endpunkte	37
Tabelle 1-13: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens der Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin auf Endpunktebene –kontinuierliche Endpunkte.....	43
Tabelle 1-14: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens der Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin auf Endpunktebene - dichotome Endpunkte....	46
Tabelle 1-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	65
Tabelle 1-16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	65
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	67
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	68
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	69

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel –
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle
Anwendungsgebiete)..... 70

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle
Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 71

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APPADL	Ability to Perform Physical Activities of Daily Living
ARD	absolute Risikodifferenz
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
AUC	Area under the Curve
AWARD	Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
C _{max}	Maximalkonzentration/Spitzenplasmaspiegel
ca.	zirka
d. h.	das heißt
dL	Deziliter
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
DSC-r	Diabetes Symptoms Checklist revised
DTSQs	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status version
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EQ-5D	European Quality of Life - 5 Dimensions
Fc	crystallisable fragment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HbA _{1c}	glykiertes Hämoglobin
ICT	Intensified Conventional Therapy (intensivierte konventionelle Therapie)
IgG4	Immunglobulin G4
INR	Internal Normalised Ratio Response
ITT	Intention-To-Treat

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
IW-SP	Impact of Weight on Self-Perception
kg	Kilogramm
L	Liter
LBSS	Low Blood Sugar Survey
mg	Milligramm
mmol	Millimol
MWD	Mittelwertsdifferenz
n. b.	nicht berechenbar
NPH-Insulin	Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie für Typ 2 Diabetes mellitus
OR	Odds Ratio (Chancen- oder Quotenverhältnis)
PT	Preferred Term
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Sodium Glucose Co-Transporter 2
SU	Sulfonylharnstoff
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
t_{max}	Zeitpunkt des Auftretens des Spitzenplasmaspiegels
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analog Scale
v. a.	vor allem
vs.	versus
VerfO	Verfahrensordnung
z. B.	zum Beispiel
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

Name:	Helena Beck
Position:	Market Access Strategy Manager Diabetes
Adresse:	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg
Telefon:	06172-273-2091
Fax:	06172-273-2358
E-Mail:	beck_helena@lilly.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eli Lilly Nederland B.V.
Anschrift:	Grootslag 1-5 NL-3991 RA Houten Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dulaglutid
Handelsname:	Trulicity®
ATC-Code:	Dulaglutid ist bisher keiner ATC-Klassifikation zugeordnet.
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code.	

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

Dulaglutid ist ein langwirksamer *Glucagon-like Peptide-1* (GLP-1) Rezeptoragonist. Das Molekül besteht aus zwei identischen, über Disulfidbrücken verbundenen Ketten mit je einem modifizierten GLP-1-Analogen, das an das schwere Kettenfragment (*crystallisable fragment*: Fc) eines modifizierten humanen Immunglobulin G4 (IgG4) gebunden ist. Natives GLP-1 hat durch Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) Degradation und renale *Clearance* eine Halbwertszeit von 1,5 - 2 Minuten. Dulaglutid wirkt analog dem humanen GLP-1, wird im Körper langsamer abgebaut, ist folglich länger wirksam und hat eine reduzierte immunogene Aktivität. Dulaglutid ist dadurch zur Anwendung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) geeignet, um inkretinbasiert die glukoseabhängige Insulinsekretion zu erhöhen. Durch Aktivierung des humanen GLP-1-Rezeptors wird die blutglukoseregulierende Wirkung von endogenem GLP-1 imitiert und glukoseabhängig werden Insulinsynthese und -sekretion stimuliert. Durch die Hemmung der Glukagonsekretion der pankreatischen α -Zellen wird bei Patienten mit T2DM die pathologisch erhöhte glukagonstimulierte Glukoseausschüttung aus der Leber vermindert. Aufgrund des Wirkmechanismus haben GLP-1 Rezeptoragonisten kein intrinsisches Hypoglykämierisiko, verzögern wie endogenes GLP-1 die Magenentleerung und reduzieren durch ein erhöhtes Sättigungsgefühl die Nahrungsaufnahme. Die verlängerte Halbwertszeit von Dulaglutid (4,7 Tage) ermöglicht eine einmal wöchentliche, mahlzeitenunabhängige subkutane Injektion mit einem gebrauchsfertigen Einmal-Pen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Trulicity® ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als:	21.11.2014	
<u>Monotherapie:</u> Sofern bei Patienten, für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.	21.11.2014	A
<u>Kombinationstherapie:</u> In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.	21.11.2014	
Kombinationstherapie mit Metformin	21.11.2014	B
Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff	21.11.2014	C
Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin	21.11.2014	D
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam)
B	Kombinationstherapie mit Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)
C	Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam)
D	Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin	Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
ggf.: gegebenenfalls; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Monotherapie:

Für dieses Anwendungsgebiet fand kein Beratungsgespräch mit dem G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) statt. Es wird aufgrund früherer Nutzenbewertungen davon ausgegangen, dass Sulfonylharnstoff (SU) (Glibenclamid bzw. Glimperid) der vom G-BA bestimmten ZVT entspricht.

Da direkt vergleichende Studien für Dulaglutid im Vergleich zur ZVT fehlen, wurde der Zusatznutzen einer Dulaglutid-Monotherapie anhand der direkt vergleichenden Studie AWARD-3 gegenüber Metformin untersucht.

Um Dulaglutid als Alternative für eine medikamentöse Erstlinientherapie mit Metformin zu evaluieren, falls diese kontraindiziert ist oder nicht toleriert wird, wurden Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen direkt miteinander verglichen. Als mögliche Therapieoption für Patienten mit einer Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation sollte man von einer mindestens gleichwertigen Wirksamkeit sowie, bedingt durch den Wirkmechanismus, einem vergleichbaren oder besseren Sicherheitsprofil insbesondere bezüglich des Hypoglykämierisikos ausgehen können. Die NVL (Nationale Versorgungsleitlinie für Typ 2 Diabetes mellitus) fordert für die Behandlung von T2DM, dass eine HbA_{1c}-Einstellung nahe 6,5 % angestrebt werden soll, allerdings nur wenn Hypoglykämien weitestgehend vermieden werden können und der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht sowie hypoglykämisierende orale Antidiabetika vermieden werden können. Da die genannten Voraussetzungen aufgrund des Wirkmechanismus von Dulaglutid im Gegensatz zu SU erfüllt werden, wurde der Vergleich von Dulaglutid gegenüber Metformin als sinnvolle Alternative zu SU angesehen.

Die von Lilly Deutschland gewählte Studienvergleichstherapie weicht somit von der in früheren Nutzenbewertungen vom G-BA bestimmten ZVT ab.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierKombinationstherapie mit Metformin:

Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA Metformin plus SU (Glibenclamid oder Glimepirid) als ZVT bestimmt.

In Abwesenheit direkt vergleichender Studien wurden indirekte Vergleiche für die Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen. Dabei wurden auch Studien berücksichtigt, in denen Glipizid als SU verwendet wurde. Die Zulassung von Glipizid ist seit 2007 in Deutschland erloschen. Glipizid wird dennoch berücksichtigt. Dies wird wie folgt begründet:

- In vielen europäischen Ländern und den Vereinigten Staaten wird Glipizid zur Behandlung von Patienten mit T2DM eingesetzt.
- Der Wirkstoff Glipizid ist gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimepirid vom G-BA in einer aktuell gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert.
- Glipizid wird gemäß dem G-BA als vergleichbar mit den Wirkstoffen Glimepirid und Glibenclamid betrachtet: In den "Tragenden Gründen" zur Nutzenbewertung der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin vom 7. August 2014 formuliert der G-BA:

„Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. In den Tragenden Gründen zum Therapiehinweis für den Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist.“

Die von Lilly Deutschland gewählte ZVT entspricht somit der Vorgabe des G-BA.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierKombinationstherapie mit Metformin und SU:

Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gem. Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) als ZVT bestimmt.

Da keine direkt vergleichende Studie von Dulaglutid plus Metformin plus SU gegenüber einer Kombination von Metformin plus Humaninsulin vorliegt, wurde über die Studie AWARD-2 (Dulaglutid plus Metformin und SU vs. Insulin glargin plus Metformin und SU) ein indirekter Vergleich zur ZVT hergestellt. In der für den indirekten Vergleich berücksichtigten Studie (LAPTOP (Janka 2005)) wurde über den Brückenkompator Insulin glargin plus Metformin und SU ein Vergleich zu *premixed*-Insulin, einer Mischung aus 30 % kurzwirksamem Normalinsulin und 70 % länger wirksamem NPH-Insulin (Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin), durchgeführt.

Da in der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie alle Patienten von einer oralen Therapie mit Metformin plus SU auf *premixed*-Insulin umgestellt wurden, ist davon auszugehen, dass Metformin nicht mehr ausreichend wirksam war.

Die von Lilly Deutschland gewählte ZVT entspricht somit der Vorgabe des G-BA.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierKombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin:

Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gem. Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) als ZVT bestimmt.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der direkten Vergleichsstudie AWARD-4, in der Dulaglutid und Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro, miteinander verglichen werden. Dabei wurde Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro dem als ZVT genannten Humaninsulin aus folgenden Gründen als gleichwertig angesehen:

- Insulinanaloga sind in der Versorgungsrealität etablierte Wirkstoffe. Weltweit werden Insulinanaloga in der Behandlung von Patienten mit T2DM eingesetzt. Ihre Wirksamkeit und Sicherheit wurde in zahlreichen klinischen Studien gegenüber Humaninsulin sowie untereinander untersucht.
- Im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit wurde Insulin glargin vom G-BA in der Bewertung langwirksamer Insulinanaloga dem Humaninsulin als vergleichbar bewertet.
- Der G-BA sah eine therapeutische Gleichwertigkeit von kurz wirkenden Insulinanaloga mit kurz wirkenden Humaninsulinen als Ergebnis der Nutzenbewertungen aus dem Jahr 2006 als gegeben.
- Im Verfahren zur Festlegung von Festbetragsgruppen für Insuline wurde vom G-BA die pharmakologisch-therapeutische Gleichwertigkeit zwischen Humaninsulinen und Insulinanaloga untersucht. Das Bundesministerium für Gesundheit beanstandete im April 2013 zwar das Vorhaben des G-BA, eine gemeinsame Festbetragsgruppe zu bilden, in seiner vorläufigen Beschlussfassung im Februar 2013 vertrat der G-BA jedoch die Meinung, dass der therapeutische Nutzen von Insulinanaloga und Humaninsulin vergleichbar ist.
- Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen bereits in der Nutzenbewertung von Insulin degludec als „hinreichend angesehen“.

Die von Lilly Deutschland gewählte ZVT entspricht somit der Vorgabe des G-BA.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Monotherapie:

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen gegenüber der Studienvergleichstherapie basieren auf einer direkt vergleichenden RCT (*Randomized Controlled Trial*). Die Studie AWARD-3 verglich Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg mit Metformin.

In der Studie AWARD-3 wurden keine Endpunkte erhoben, die der Nutzendimension *Mortalität* zugeordnet werden können, allerdings wurde die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert.

Die Nutzendimension *Morbidität* wurde anhand der Endpunkte Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert und Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c} < 7 % bzw. ≤ 6,5 %, Veränderungen des Körpergewichtes und des BMI (*Body Mass Index*) sowie kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und vaskuläre, nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität operationalisiert.

Die Nutzendimension *Lebensqualität* wurde in der Studie AWARD-3 anhand des APPADL (*Ability to Perform Physical Activities of Daily Living*), IW-SP (*Impact of Weight on Self-Perception*), DTSQs (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status version*) und DSC-r (*Diabetes Symptoms Checklist revised*) operationalisiert.

Die Operationalisierung der Nutzendimension *Sicherheit/Nebenwirkungen* erfolgte anhand der Endpunkte Hypoglykämien, Todesfälle, unerwünschte Ereignisse (UE), unerwünschte Ereignisse, die mindestens bei 5 % der Patienten auftraten, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Studienabbrüche wegen UE/Tod und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

Die Bewertung von Dulaglutid erfolgte auf der Basis eines direkten Vergleichs gegenüber Metformin, dem Standard zur pharmakologischen Erstlinientherapie des Typ 2 Diabetes. Die direkt vergleichende Studie diente zur Erfassung von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dulaglutid. Auf Basis dieses direkten Vergleichs zu Metformin wird für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg ein **geringer Zusatznutzen** gegenüber der Studienvergleichstherapie festgestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dieser Zusatznutzen zeigte sich durch die im Vergleich zu Metformin statistisch signifikant bessere glykämische Kontrolle im Sinne einer signifikant stärkeren Reduktion des HbA_{1c}-Wertes für beide Dosierungen von Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg). Dieser festgestellte Zusatznutzen spiegelt sich auch in dem Anteil der Patienten wider, die HbA_{1c}-Werte < 7 % und ≤ 6,5 % erreichten. Dieser Anteil war in beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen statistisch signifikant größer als unter Metformin.

Die bessere glykämische Kontrolle unter beiden Dosierungen Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) wurde ohne Gewichtszunahme und ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko erreicht: Die Reduktion des mittleren Körpergewichts war in allen drei Behandlungsarmen vergleichbar, ebenso das Auftreten von Hypoglykämien. Unter Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) konnte im Vergleich zu Metformin kein erhöhtes Schadenspotenzial beobachtet werden, welches eine Herabstufung des Zusatznutzens bedingen könnte (Modul 4A).

Kombinationstherapie mit Metformin:

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf indirekten Vergleichen von Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) plus Metformin (AWARD-5, AWARD-6) mit der durch den G-BA vorgegebenen ZVT: Metformin plus SU (Arechavaleta 2011, Nauck 2007/Seck 2010, Harmony 3, LEAD-2 (Nauck 2009)).

In den Studien AWARD-5 und AWARD-6 wurden keine Endpunkte erhoben, die der Nutzendimension *Mortalität* zugeordnet werden können, allerdings wurde die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Die Studien mit der ZVT lieferten ebenfalls Angaben zu Todesfällen.

Die Nutzendimension *Morbidität* wurde in AWARD-5 und AWARD-6 anhand der Endpunkte HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert und Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 %, Veränderungen des Körpergewichtes, des BMI und des Bauchumfangs sowie der kardiovaskulären, zerebrovaskulären und vaskulären Morbidität operationalisiert. Die Studien mit der ZVT lieferten keine Angaben zu Veränderungen des BMI und zu kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer und vaskulärer nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität. Ein indirekter Vergleich war in Bezug auf diese Endpunkte nicht möglich.

Die Nutzendimension *Lebensqualität* wurde in AWARD-5 anhand des EQ-5D (*European Quality of Life - 5 Dimensions*) und in AWARD-6 anhand des EQ-5D und des AP-PADL/IW-SP operationalisiert. Die Studien mit der ZVT lieferten keine Angaben. Ein indirekter Vergleich war nicht möglich.

Die Operationalisierung der Nutzendimension *Sicherheit/Nebenwirkungen* erfolgte in AWARD-5 und AWARD-6 anhand der Endpunkte Hypoglykämien, Todesfälle, Gesamtrate SUE, Gesamtrate UE, Studienabbrüche wegen UE und UE von besonderem Interesse. Diese Endpunkte wurden ebenfalls und in vergleichbarer Weise in den Studien mit der ZVT, die für den indirekten Vergleich genutzt wurden, operationalisiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg in Kombination mit Metformin wird basierend auf adjustierten indirekten Vergleichen ein **geringer Zusatznutzen** gegenüber der ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff festgestellt.

Der Zusatznutzen zeigte sich durch die im Vergleich zur ZVT statistisch signifikant bessere glykämische Kontrolle im Sinne einer signifikant stärkeren Reduktion des HbA_{1c}-Wertes unter der Behandlung mit Dulaglutid in beiden Dosierungen (Tabelle 1-9). Dies spiegelte sich auch in dem Anteil von Patienten wider, die HbA_{1c}-Werte in einem Bereich < 7 % und ≤ 6,5 % erreichten. Dieser Anteil war in beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen statistisch signifikant größer als unter der ZVT (Tabelle 1-10).

Dabei kam es unter Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) zu einer im Vergleich zum Ausgangswert signifikanten mittleren Reduktion des Körpergewichtes, während die Patienten unter der ZVT im Mittel an Gewicht zunahmen. Der Gruppenunterschied der Gewichtsveränderung war statistisch signifikant (Tabelle 1-9).

Über alle adjustierten indirekten Vergleiche hinweg zeigten sich für beide Dosierungen von Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) weniger Hypoglykämien als unter der ZVT Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Tabelle 1-10).

Bezogen auf die weiteren Sicherheitsendpunkte ergab sich für Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) gegenüber der ZVT insgesamt ein vergleichbares Schadenspotenzial (Tabelle 1-10).

Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche gegenüber der ZVT zeigen, dass mit Dulaglutid eine bessere glykämische Kontrolle bei vermindertem Auftreten von Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme, und damit ein zentrales Ziel der Diabetestherapie, erreicht werden kann.

Kombinationstherapie mit Metformin und SU:

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf einem indirekten Vergleich von Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) plus Metformin und Glimепirid (AWARD-2) und der durch den G-BA vorgegebenen ZVT: Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) (LAPTOP (Janka 2005)).

In der Studie AWARD-2 wurden keine Endpunkte erhoben, die der Nutzendimension *Mortalität* zugeordnet werden können, allerdings wurde die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Die Studie LAPTOP (Janka 2005) lieferte keine Angaben zu diesem Endpunkt, sodass ein indirekter Vergleich in Bezug auf diesen Endpunkt nicht möglich war.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Nutzendimension *Morbidität* wurde anhand der Endpunkte Blutglukosekontrolle - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert und Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 7 % sowie der Änderungen des Körpergewichtes in beiden Studien operationalisiert. Der Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Werten ≤ 6,5 % und die HbA_{1c} - *Composite Endpoints* wurden in der Studie AWARD-2 operationalisiert, die Studie LAPTOP (Janka 2005) berücksichtigte diese Endpunkte nicht.

Die Nutzendimension *Lebensqualität* wurde in der Studie AWARD-2 anhand von EQ-5D, APPADL, IW-SP und LBSS (*Low Blood Sugar Survey*) operationalisiert. Die Studie LAPTOP (Janka 2005) lieferte keine zu diesem Endpunkt Angaben. Ein indirekter Vergleich war nicht möglich.

Die Operationalisierung der Nutzendimension *Sicherheit/Nebenwirkungen* erfolgte in beiden Studien anhand der Endpunkte Hypoglykämien und Gesamtrate UE und Studienabbrüche wegen UE/Tod. Die Studie AWARD-2 berücksichtigte die Endpunkte SUE sowie UE von besonderem Interesse. Die Studie LAPTOP (Janka 2005) lieferte keine Angaben zu diesen Endpunkten.

Für Dulaglutid 0,75 mg bzw. Dulaglutid 1,5 mg in Kombination mit Metformin und Glimepirid wird basierend auf einem indirekten Vergleich ein **geringer Zusatznutzen** gegenüber der ZVT Metformin plus Humaninsulin (hier: *premixed*-Insulin 70:30).

Der Zusatznutzen zeigte sich durch die im Vergleich zur ZVT statistisch signifikant bessere glykämische Kontrolle im Sinne einer signifikant stärkeren Reduktion des HbA_{1c}-Wertes unter Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) in Kombination mit Metformin und Glimepirid (Tabelle 1-11).

Dieser Zusatznutzen spiegelte sich auch in dem Anteil von Patienten wider, die HbA_{1c}-Werte in einem Bereich < 7 % und ≤ 7 % erreichten. Diese Anteile waren in beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen statistisch signifikant größer als unter der ZVT (Tabelle 1-12).

Dabei kam es unter der Behandlung mit Dulaglutid in beiden Dosierungen (0,75 mg/1,5 mg) zu einer im Vergleich zum Ausgangswert signifikanten mittleren Reduktion des Körpergewichtes, während die Patienten unter der ZVT im Mittel an Gewicht zunahmen. Der Gruppenunterschied der Gewichtsveränderung war statistisch signifikant (Tabelle 1-11).

Im Vergleich zu einer Therapie mit *premixed*-Insulin konnte Dulaglutid den Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie signifikant reduzieren (Tabelle 1-12).

Bezogen auf die Sicherheitsendpunkte insgesamt ergibt sich für beide Dosierungen von Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) ein gegenüber der ZVT vergleichbares Schadenspotenzial (Tabelle 1-12).

Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin:

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf einer direkt vergleichenden Studie. AWARD-4 vergleicht Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) mit Insulin glargin (beides plus Insulin lispro (\pm Metformin)).

In der Studie AWARD-4 wurden keine Endpunkte erhoben, die der Nutzendimension *Mortalität* zugeordnet werden können, allerdings wurde die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert.

Die Nutzendimension *Morbidität* wurde anhand der Endpunkte le - HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert und Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c} < 7 % bzw. \leq 6,5 %, HbA_{1c} - *Composite Endpoints*, Veränderungen des Körpergewichtes und des BMI, kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität operationalisiert.

Die Nutzendimension *Lebensqualität* wurde anhand des EQ-5D, APPADL, IW-SP und LBSS operationalisiert.

Die Operationalisierung der Nutzendimension *Sicherheit/Nebenwirkungen* erfolgte anhand der Endpunkte Hypoglykämien (Anzahl Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, sowie Hypoglykämierate pro Patient pro 1 Jahr), Todesfälle, der Gesamtrate SUE, der SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten auftraten, der Gesamtrate UE, der UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten und der Therapie- und Studienabbrüche wegen UE/Tod. Des Weiteren wurden UE von besonderem Interesse (Gastrointestinaltrakt, Pankreas und Schilddrüse betreffende Ereignisse) dargestellt.

Für Dulaglutid 0,75 mg und Dulaglutid 1,5 mg in Kombination mit einem Mahlzeiteninsulin (Insulin lispro) mit oder ohne Metformin wird basierend auf einer direkt vergleichenden Studie ein **beträchtlicher Zusatznutzen** gegenüber der ZVT Metformin plus Humaninsulin (hier: Insulin glargin plus Insulin lispro) festgestellt.

Der Zusatznutzen zeigte sich durch die im Vergleich zur ZVT statistisch signifikant bessere glykämische Kontrolle im Sinne einer signifikant stärkeren Reduktion des HbA_{1c}-Wertes unter Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) (Tabelle 1-13).

Dieser Zusatznutzen spiegelte sich auch in dem Anteil von Patienten wider, die HbA_{1c}-Werte in einem Bereich < 7 % und \leq 6,5 % erreichten. Dieser Anteil war in beiden Dulaglutid-Behandlungsgruppen statistisch signifikant größer als unter der ZVT (Tabelle 1-14).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dabei kam es unter der Behandlung mit Dulaglutid in beiden Dosierungen (0,75 mg/1,5 mg) trotz der Zugabe eines Mahlzeiteninsulins zu einer im Vergleich zum Ausgangswert signifikanten mittleren Reduktion des Körpergewichtes, während die Patienten unter der ZVT im Mittel an Gewicht zunahmen. Der Gruppenunterschied hinsichtlich der Gewichtsveränderung war statistisch signifikant. Dieser Einfluss machte sich in Bezug auf die Veränderung des BMI bemerkbar und stand in klarem Gegensatz zur negativen Beeinflussung dieser Parameter durch die ZVT (Tabelle 1-13).

Im Vergleich zu einer Therapie mit Insulin glargin plus Insulin lispro, mit oder ohne Metformin, konnte Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) sowohl den Anteil der Patienten mit mindestens einer nächtlichen Hypoglykämie als auch die Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr statistisch signifikant senken (Tabelle 1-14).

Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) zeigte seinen Vorteil gegenüber der ZVT auch durch das Erreichen kombinierter Endpunkte (*Composite endpoints*), mit denen die HbA_{1c}-Reduktion zusammen mit der Vermeidung von Hypoglykämien definierter Kategorien und eine fehlende Gewichtszunahme bzw. zum Teil eine Gewichtsabnahme erfasst wurden. So erreichten zum Beispiel unter Dulaglutid signifikant mehr Patienten HbA_{1c}-Werte < 7 % ohne nächtliche und/oder schwere Hypoglykämien und/oder ohne Gewichtszunahme als unter der ZVT.

Bezogen auf die Sicherheitsendpunkte insgesamt ergab sich für beide Dosierungen von Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) gegenüber der ZVT ein vergleichbares Schadenspotenzial (Tabelle 1-14).

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie	ja/nein*
B	Kombinationstherapie mit Metformin	ja
C	Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff	ja
D	Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. * Es wird ein Zusatznutzen gegenüber der Studienvergleichstherapie beansprucht./Es wird kein Zusatznutzen gegenüber der ZVT (SU) beansprucht.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Monotherapie

Es wird ein geringer Zusatznutzen gegenüber der Studienvergleichstherapie aber kein Zusatznutzen gegenüber der ZVT (SU) beansprucht.

Kombinationstherapie mit Metformin

In Zusammenschau mit der AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) sowie der Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen aus den Modulen 4 lassen sich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wie folgt zusammenfassen:

Blutglukosekontrolle: Änderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert, Anteile Patienten mit HbA_{1c} < 7 % und HbA_{1c} ≤ 6,5 %

Für beide Dosierungen Dulaglutid war die Reduktion der mittleren HbA_{1c}-Werte in allen indirekten Vergleichen zum Zeitpunkt 52 bzw. 104 Wochen klinisch signifikant größer als für die ZVT Metformin plus SU (Tabelle 1-9).

Die Anteile Patienten, die HbA_{1c}-Werte < 7 % und ≤ 6,5 % erreichten, waren für die Mehrzahl der indirekten Vergleiche unter Dulaglutid (beide Dosierungen) signifikant höher als unter der ZVT. Dabei erreichte das RR teilweise Werte von zwei und mehr (Tabelle 1-10).

Die Reduktion des HbA_{1c}-Werts und das Erreichen von HbA_{1c}-Werten im Zielbereich sind als Parameter der Morbidität patientenrelevante Endpunkte. Eine möglichst normnahe Einstellung des Blutglukoseprofils bzw. ein niedriger HbA_{1c}-Wert gilt als wesentlicher Prognosefaktor hinsichtlich vaskulärer Folgekrankheiten. Dies wird in der NVL dadurch bestätigt, dass sie den HbA_{1c}-Wert als wichtige Messgröße für den Behandlungserfolg wertet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Gemäß AM-NutzenV wird eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht, damit ergibt sich für Dulaglutid ein geringer Zusatznutzen. Da kein direkter Vergleich gegenüber der ZVT vorlag, wurden für den indirekten Vergleich vier Studien identifiziert. Um die Ergebnissicherheit zu erhöhen, wurden Sensitivitätsanalysen für die Teilpopulationen der AWARD-Studien durchgeführt, die die jeweiligen Einschlusskriterien der zum indirekten Vergleich herangezogenen Studien erfüllten. Die Sensitivitätsanalysen ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da die Ergebnisse der indirekten Vergleiche gleichgerichtet und hinsichtlich der HbA_{1c}-Reduktion zum Zeitpunkt 52 und 104 Wochen alle klinisch signifikant waren und sich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit denen der ITT (*Intention-To-Treat*)-Analyse konsistent zeigten, ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** für Dulaglutid plus Metformin gegenüber der ZVT.

Körpergewicht

Die Mehrheit der Patienten mit T2DM ist übergewichtig oder adipös. Eine Gewichtsreduktion, insbesondere eine Verringerung des viszeralen Fetts, ist gemäß NVL essentieller Bestandteil der Behandlung, eine behandlungsbedingte Gewichtszunahme soll nach Möglichkeit vermieden werden. Die Ergebnisse aller indirekten Vergleiche zeigen eine signifikant stärkere Gewichtsreduktion unter Dulaglutid plus Metformin im Vergleich zur Kombination von Metformin und SU. Die Gewichtsreduktion ging einher mit einer Verringerung des viszeralen Fetts, was sich in einer signifikanten Abnahme des Bauchumfangs zeigte (Tabelle 1-9).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Gemäß der AM-NutzenV wird eine „relevante Vermeidung von Nebenwirkungen“ erreicht, damit ergibt sich für Dulaglutid ein geringer Zusatznutzen. Da kein direkter Vergleich gegenüber der ZVT vorlag, wurden für den indirekten Vergleich vier Studien identifiziert. Um die Ergebnissicherheit zu erhöhen, wurden Sensitivitätsanalysen für die Teilpopulationen der AWARD-Studien durchgeführt, die die jeweiligen Einschlusskriterien der zum indirekten Vergleich herangezogenen Studien erfüllten. Die Sensitivitätsanalysen ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

Da die Ergebnisse der indirekten Vergleiche gleichgerichtet und hinsichtlich der Veränderung des Körpergewichtes signifikant waren und sich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit denen der ITT-Analyse konsistent zeigten, ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** für Dulaglutid plus Metformin gegenüber der ZVT.

Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie

Der Anteil der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (gesamt, bestätigte symptomatische) war unter Dulaglutid plus Metformin signifikant geringer als unter der ZVT. Der Vermeidung von Hypoglykämien wird in der NVL eine hohe klinische Bedeutung zugemessen. Mit einem RR (*Relatives Risiko*) von 0,14 bis 0,40 für 0,75 mg bzw. 0,22 bis 0,66 für 1,5 mg Dulaglutid stellt sich daher eine klinisch relevante Verbesserung hinsichtlich der Zahl von Patienten mit Hypoglykämien dar (Tabelle 1-10).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Gemäß der AM-NutzenV wird eine „relevante Vermeidung von Nebenwirkungen“ erreicht, damit ergibt sich für Dulaglutid ein geringer Zusatznutzen. Da kein direkter Vergleich gegenüber der ZVT vorlag, wurden für den indirekten Vergleich vier Studien identifiziert. Um die Ergebnissicherheit zu erhöhen, wurden Sensitivitätsanalysen für die Teilpopulationen der AWARD-Studien durchgeführt, die die jeweiligen Einschlusskriterien der zum indirekten Vergleich herangezogenen Studien erfüllten. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

Da die Ergebnisse der indirekten Vergleiche gleichgerichtet und hinsichtlich der Anzahl von Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie überwiegend signifikant waren und sich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit denen der ITT-Analyse konsistent zeigten, ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** für Dulaglutid plus Metformin gegenüber der ZVT.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens der Kombinationstherapie mit Metformin auf Endpunktebene –kontinuierliche Endpunkte

	MWD* [95 %-KI] gegenüber der ZVT	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
I. Indirekter Vergleich AWARD-5 - Arechavaleta 2011 (vs. Glimepirid) II. Indirekter Vergleich AWARD-5 - Nauck 2007/Seck 2010 (vs. Glipizid) III. Indirekter Vergleich AWARD-5 - Harmony 3 (vs. Glimepirid) IV. Indirekter Vergleich AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009) (vs. Glimepirid) a. Sensitivitätsanalyse			
Morbidität			
HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
26 bzw. 30 Wochen	I. -0,33 [-0,52; -0,14]	0,0006	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	Ia.[#] -0,28 [-0,46; -0,10]	0,0019	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
52 Wochen	II. -0,43 [-0,64; -0,22]	< 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	Iia.[#] -0,31 [-0,52; -0,10]	0,0031	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
104 Wochen	II. -0,38 [-0,57; -0,188]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	Iia.[#] -0,26 [-0,45; -0,077]	0,008	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	III. -0,31 [-0,56; -0,06]	0,014	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg^o			
26 bzw. 30 Wochen	I. -0,54 [-0,72; -0,36]	< 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	Ia.[#] -0,42 [-0,60; -0,24]	< 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	IV. -0,06 [-0,37; 0,25]	0,7043	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
	Iva.^{##} -0,06 [-0,38; 0,26]	0,710	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
52 Wochen	II. -0,67 [-0,88; -0,46]	< 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	Iia.[#] -0,49 [-0,70; -0,28]	< 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
104 Wochen	II. -0,67 [-0,85; -0,47]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	Iia.[#] -0,55 [-0,74; -0,36]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	III. -0,59 [-0,84; -0,34]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Veränderung des Körpergewichtes und des Bauchumfangs			
Veränderung des Körpergewichtes			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
52 Wochen	II. -3,57 [-4,57; -2,57]	< 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	Iia.[#] -3,30 [-4,35; -2,25]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
104 Wochen	II. -2,94 [-3,90; -1,99]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	Iia.[#] -2,63 [-3,65; -1,61]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	III. -2,67 [-3,59; -1,75]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	MWD* [95 %-KI] gegenüber der ZVT	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Dulaglutid 1,5 mg[°]			
26 bzw. 30 Wochen	IV. -3,09 [-3,87; -2,31]	< 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	IVa.## -3,52 [-4,33; -2,71]	< 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
52 Wochen	II. -4,00 [-5,00 -3,01]	< 0,0001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	IIa.# -3,98 [-5,02; -2,94]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
104 Wochen	II. -3,44 [-4,39; -2,49]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	IIa.# -3,51 [-4,52; -2,50]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	III. -3,17 [-4,09; -2,25]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Veränderung des Bauchumfangs			
Dulaglutid 0,75 mg[°]			
52 Wochen	II. -2,69 [-3,76; -1,62]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	IIa.# -2,43 [-3,51; -1,35]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg[°]			
52 Wochen	II. -3,56 [-4,64; -2,49]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	IIa.# -3,39 [-4,46; -2,32]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
* Die Mittelwertsdifferenzen für den HbA _{1c} -Wert sind in der Einheit %, für die Veränderung des Körpergewichtes in der Einheit kg und für die Veränderung des Bauchumfangs in der Einheit cm angegeben.			
[°] + Metformin			
# Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des Baseline Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %.			
## Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Nauck 2009, LEAD-2 hinsichtlich der Baseline Charakteristika: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m ² .			
bzw.: beziehungsweise; HbA _{1c} -Wert: glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwerts-differenz			
Statistisch signifikante Ergebnisse sind grau hervorgehoben.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens der Kombinationstherapie mit Metformin auf Endpunktebene – dichotome Endpunkte

	RR [95 %-KI] gegenüber der ZVT	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
I. Indirekter Vergleich AWARD-5 – Arechavaleta 2011 (vs. Glimepirid) II. Indirekter Vergleich AWARD-5 - Nauck 2007/Seck 2010 (vs. Glipizid) III. Indirekter Vergleich AWARD-5 - Harmony 3 (vs. Glimepirid) IV. Indirekter Vergleich AWARD-6 - LEAD-2 (Nauck 2009) (vs. Glimepirid) a. Sensitivitätsanalyse			
Morbidität			
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 %			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
52 Wochen	II. 1,51 [1,20; 1,89]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	IIa.[#] 1,53 [1,22; 1,92]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
104 Wochen	II. 1,55 [1,21; 2,00]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	IIa.[#] 1,56 [1,20; 2,02]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	III. 1,44 [1,17; 1,77]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg^o			
26 Wochen	IV. 1,16 [0,91; 1,49]	0,237	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
	IVa.^{##} 1,16 [0,90; 1,49]	0,259	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
52 Wochen	II. 1,78 [1,43; 2,21]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	IIa.[#] 1,72 [1,39; 2,14]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
104 Wochen	II. 1,88 [1,48; 2,39]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	IIa.[#] 1,92 [1,50; 2,45]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	III. 1,75 [1,44; 2,12]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % bzw. < 6,5 %^{###}			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
52 Wochen	II. 1,46 [1,03; 2,08]	0,036	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	IIa.[#] 1,74 [1,16; 2,62]	0,008	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
104 Wochen	III. 1,72 [1,22; 2,41]	0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg^o			
26 Wochen	IV. 1,20 [0,84; 1,72]	0,310	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
	IVa.^{##} 1,24 [0,86; 1,79]	0,252	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
52 Wochen	II. 2,11 [1,51; 2,94]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	IIa.[#] 2,65 [1,81; 3,88]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
104 Wochen	III. 2,77 [2,04; 3,77]	< 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	RR [95 %-KI] gegenüber der ZVT	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit/Nebenwirkungen			
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie: Gesamt (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL)			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
26 bzw. 30 Wochen	I. 0,33 [0,14; 0,78] IIa.# 0,40 [0,17; 0,99]	0,012 0,047	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
52 Wochen	II. 0,17 [0,08; 0,37] IIa.# 0,19 [0,08; 0,42]	< 0,0001 < 0,0001	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
104 Wochen	II. 0,16 [0,08; 0,29] IIa.# 0,14 [0,08; 0,28]	< 0,001 < 0,001	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg^o			
26 bzw. 30 Wochen	I. 0,66 [0,31; 1,41] IIa.# 0,67 [0,30; 1,50]	0,282 0,329	Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial
52 Wochen	II. 0,33 [0,16; 0,67] IIa.# 0,32 [0,15; 0,67]	0,002 0,003	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
104 Wochen	II. 0,23 [0,13; 0,42] IIa.# 0,22 [0,12; 0,40]	< 0,001 < 0,001	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie: Bestätigte symptomatische			
Dulaglutid 0,75 mg^o (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL)			
104 Wochen	III. 0,10 [0,03; 0,31]	< 0,001	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg^o (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL)			
104 Wochen	III. 0,18 [0,06; 0,51]	0,001	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg^o (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) vs. ≤ 56 mg/dL (3,1 mmol/L))*			
26 Wochen	IV. 0,17 [0,05; 0,59] IVa.## 0,05 [0,01; 0,59]	0,0054 0,0169	Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie: Asymptomatische (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL)			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
104 Wochen	III. 4,24 [0,59; 30,55]	0,151	Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg^o			
104 Wochen	III. 4,21 [0,59; 30,35]	0,153	Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial
Anzahl der Todesfälle			
Dulaglutid 1,5 mg^o			
104 Wochen	II. 0,06 [0,00; 1,53] IIa.# 0,063 [0,00; 1,51] III. 0,18 [0,01; 4,72]	0,090 0,088 0,300	Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	RR [95 %-KI] gegenüber der ZVT	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
26 bzw. 30 Wochen	I. 0,65 [0,21; 2,02]	0,455	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	Ia. [#] 0,63 [0,18; 2,22]	0,477	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
52 Wochen	II. 0,95 [0,44; 2,07]	0,903	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	IIa. [#] 0,87 [0,36; 2,10]	0,756	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
104 Wochen	II. 0,65 [0,36; 1,19]	0,165	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	IIa. [#] 0,64 [0,33; 1,23]	0,179	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	III. 0,71 [0,35; 1,45]	0,347	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg^o			
26 bzw. 30 Wochen	I. 1,10 [0,38; 3,17]	0,865	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	Ia. [#] 1,11 [0,35; 3,51]	0,855	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
52 Wochen	II. 1,54 [0,75; 3,15]	0,238	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	IIa. [#] 1,64 [0,76; 3,57]	0,210	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
104 Wochen	II. 1,01 [0,59; 1,76]	0,958	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	IIa. [#] 1,07 [0,60; 1,92]	0,815	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	III. 1,10 [0,56; 2,16]	0,774	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/Patienten mit ≥ 1 UE			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
52 Wochen	II. 1,03 [0,92; 1,16]	0,610	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	IIa. [#] 1,06 [0,93; 1,20]	0,408	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
104 Wochen	II. 1,03 [0,93; 1,13]	0,578	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	IIa. [#] 1,05 [0,94; 1,16]	0,386	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	III. 1,05 [0,94; 1,17]	0,408	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg^o			
52 Wochen	II. 1,03 [0,92; 1,16]	0,586	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	IIa. [#] 1,06 [0,93; 1,20]	0,397	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
104 Wochen	II. 1,04 [0,94; 1,14]	0,457	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	IIa. [#] 1,03 [0,93; 1,14]	0,554	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	III. 1,06 [0,95; 1,18]	0,320	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Studienabbrüche wegen UE			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
26 bzw. 30 Wochen	I. 3,33 [0,75; 14,46]	0,113	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	Ia. [#] 4,46 [0,89; 22,47]	0,070	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
52 Wochen	II. 0,61 [0,27; 1,38]	0,232	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	IIa. [#] 0,50 [0,20; 1,26]	0,142	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
104 Wochen	II. 0,79 [0,42; 1,45]	0,440	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	IIa. [#] 0,76 [0,39; 1,47]	0,409	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	III. 0,80 [0,35; 1,83]	0,590	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	RR [95 %-KI] gegenüber der ZVT	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Dulaglutid 1,5 mg°			
26 bzw. 30 Wochen	I. 6,01 [1,44; 25,04]	0,014	<i>Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	Ia. [#] 7,89 [1,68; 37,03]	0,009	<i>Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	IV. 3,64 [1,35; 9,80]	0,012	<i>Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	IVa. ^{##} 10,40 [2,69; 40,25]	0,0007	<i>Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
52 Wochen	II. 0,86 [0,39; 1,91]	0,715	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	Ia. [#] 0,90 [0,39; 2,10]	0,808	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
104 Wochen	II. 0,78 [0,42; 1,44]	0,428	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	Ia. [#] 0,86 [0,45; 1,66]	0,659	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	III. 0,79 [0,34; 1,82]	0,579	<i>Kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (abdomiale Schmerzen)			
Dulaglutid 0,75 mg°			
52 Wochen	II. 1,66 [0,55; 5,02]	0,371	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	Ia. [#] 1,23 [0,35; 4,25]	0,747	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°			
52 Wochen	II. 2,47 [0,86; 7,12]	0,094	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	Ia. [#] 2,65 [0,87; 8,05]	0,086	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Diarrhoe)			
Dulaglutid 0,75 mg°			
52 Wochen	II. 3,67 [1,54; 8,72]	0,003	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	Ia. [#] 4,15 [1,60; 10,63]	0,003	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
104 Wochen	III. 2,30 [1,07; 4,91]	0,032	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°			
52 Wochen	II. 5,35 [2,30; 12,41]	< 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	Ia. [#] 5,58 [2,23; 13,96]	< 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
104 Wochen	III. 3,12 [1,48; 6,52]	0,003	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Erbrechen)			
Dulaglutid 0,75 mg°			
52 Wochen	II. 1,89 [0,48; 7,43]	0,362	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	Ia. [#] 1,50 [0,38; 5,99]	0,564	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°			
52 Wochen	II. 3,19 [0,83; 12,21]	0,091	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	Ia. [#] 2,37 [0,61; 9,14]	0,212	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Übelkeit)			
Dulaglutid 0,75 mg°			
52 Wochen	II. 2,55 [1,05; 6,20]	0,039	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	Ia. [#] 2,54 [1,02; 6,31]	0,046	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
104 Wochen	III. 2,78 [1,24; 6,23]	0,013	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	RR [95 %-KI] gegenüber der ZVT	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Dulaglutid 1,5 mg[°]			
52 Wochen	II. 3,20 [1,33; 7,69]	0,009	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	IIa. [#] 2,79 [1,13; 6,90]	0,026	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
104 Wochen	III. 3,32 [1,50; 7,38]	0,003	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
Patienten mit ≥ 1 gastrointestinalen UE (Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit)			
Dulaglutid 1,5 mg[°]			
26 Wochen	IV. 2,71 [1,87; 3,93]	< 0,001	<i>Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
	IVa. ^{##} 1,15 [0,87; 1,53]	0,322	<i>Kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial</i>
[°] + Metformin [#] Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Arechavaleta 2011 hinsichtlich des Baseline Charakteristikums: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %. ^{##} Die dargestellte Population erfüllt die Einschlusskriterien der Studie Nauck 2009, LEAD-2 hinsichtlich der Baseline Charakteristika: <i>Baseline</i> HbA _{1c} -Wert ≥ 7,0 % und ≤ 11,0 % und <i>Baseline</i> BMI ≤ 40 kg/m ² . ^{###} In der Sensitivitätsanalyse wurde das Erreichen eines HbA _{1c} -Wertes < 6,5 % berücksichtigt, da dies dem Endpunkt der Studie Nauck 2007/Seck 2010 entspricht. * In der Sensitivitätsanalyse wurde der <i>cut-off</i> : < 56 mg/dL berücksichtigt, da dies dem Endpunkt der Studie Nauck 2009, LEAD-2 entspricht. HbA _{1c} -Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; RR: relatives Risiko; SU-E: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis Statistisch signifikante Ergebnisse sind grau hervorgehoben.			

Kombinationstherapie Dulaglutid plus Metformin plus Glimепирид

Blutglukosekontrolle: Änderung des HbA_{1c}-Wert zum Ausgangswert, Anteile Patienten mit HbA_{1c} < 7 % bzw. ≤ 7 %

Für beide Dosierungen Dulaglutid war die Reduktion des mittleren HbA_{1c}-Werts im indirekten Vergleich signifikant größer als für die ZVT *premixed*-Insulin (Tabelle 1-11).

Die Anteile Patienten, die HbA_{1c}-Werte < 7 % erreichten, waren für den indirekten Vergleich unter Dulaglutid (beide Dosierungen) signifikant höher (bis 3,5 mal) als unter der ZVT (Tabelle 1-12).

Die Reduktion des HbA_{1c}-Werts und das Erreichen von HbA_{1c}-Werten im Zielbereich sind als Parameter der Morbidität patientenrelevante Endpunkte. Eine möglichst normnahe Einstellung des Blutglukoseprofils bzw. ein niedriger HbA_{1c}-Wert gilt als wesentlicher Prognosefaktor für vaskuläre Folgekrankheiten. Dies bestätigt die NVL, indem sie den HbA_{1c}-Wert als wichtige Messgröße des Behandlungserfolgs wertet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Gemäß der AM-NutzenV wird eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht, damit ergibt sich für Dulaglutid ein geringer Zusatznutzen. Da kein direkter Vergleich gegenüber der ZVT vorlag, wurde für den indirekten Vergleich eine Studie identifiziert. Um die Ergebnissicherheit zu erhöhen, wurden Sensitivitätsanalysen für die Teilpopulation der AWARD-Studie durchgeführt, die die Einschlusskriterien der zum indirekten Vergleich herangezogenen Studie erfüllten. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

Da das Ergebnis des indirekten Vergleichs hinsichtlich der HbA_{1c}-Reduktion signifikant war und sich das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse mit dem der ITT-Analyse konsistent zeigte, ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** für Dulaglutid plus Metformin plus Glimепирид gegenüber der ZVT.

Körpergewicht

Die Mehrheit der Patienten mit T2DM ist übergewichtig oder adipös. Eine Gewichtsreduktion, insbesondere eine Verringerung des viszeralen Fetts, ist gemäß NVL essentieller Bestandteil der Behandlung, eine behandlungsbedingte Gewichtszunahme soll nach Möglichkeit vermieden werden. Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt eine signifikant stärkere Gewichtsreduktion unter Dulaglutid plus Metformin und Glimепирид im Vergleich zu *premixed*-Insulin (Tabelle 1-11).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Gemäß der AM-NutzenV wird eine „relevante Vermeidung von Nebenwirkungen“ erreicht, damit ergibt sich für Dulaglutid ein geringer Zusatznutzen. Da kein direkter Vergleich gegenüber der ZVT vorlag, wurde für den indirekten Vergleich eine Studie identifiziert. Um die Ergebnissicherheit zu erhöhen, wurde eine Sensitivitätsanalyse für die Teilpopulation der AWARD-Studie durchgeführt, die die Einschlusskriterien der zum indirekten Vergleich herangezogenen Studie erfüllte. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

Da das Ergebnis des indirekten Vergleichs hinsichtlich der Reduktion des Körpergewichtes signifikant war und sich das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse mit dem der ITT-Analyse konsistent zeigte, ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** für Dulaglutid plus Metformin und Glimepirid im Vergleich zu *premixed*-Insulin.

Anteil Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie

Der Anteil der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (gesamt, bestätigte symptomatische) war – bei einem Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL (AWARD-2) bzw. von < 60 mg/dL (LAPTOP (Janka 2005)) unter Dulaglutid plus Metformin und Glimepirid signifikant geringer als unter der ZVT. Trotz des höheren Schwellenwerts für Dulaglutid gab es signifikant weniger Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie mit einem von RR 0,75 für beide Dosierungen. Für die Subpopulation von Patienten, die in der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt wurde, war der Vorteil für Dulaglutid aufgrund der geringeren Patientenzahl nicht mehr signifikant (Tabelle 1-12).

Der Vermeidung bzw. Verringerung von Hypoglykämien wird auch in der NVL eine hohe klinische Bedeutung zugemessen. Die *American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia* erachtet bereits eine 15 %-ige Verringerung schwerer iatrogenen Hypoglykämien als klinisch relevant.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Gemäß der AM-NutzenV wird eine „relevante Vermeidung von Nebenwirkungen“ erreicht, damit ergibt sich für Dulaglutid ein geringer Zusatznutzen. Da kein direkter Vergleich gegenüber der ZVT vorlag, wurde für den indirekten Vergleich eine Studie identifiziert. Um die Ergebnissicherheit zu erhöhen, wurde eine Sensitivitätsanalyse für die Teilpopulation der AWARD-Studie durchgeführt, die die Einschlusskriterien der zum indirekten Vergleich herangezogenen Studie erfüllte. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

Da das Ergebnis des indirekten Vergleichs hinsichtlich der Anzahl von Anteil Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie signifikant war und sich das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse mit dem der ITT-Analyse konsistent zeigte, ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** für Dulaglutid plus Metformin und Glimepirid gegenüber der ZVT.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens der Kombinationstherapie mit Metformin und SU auf Endpunktebene –kontinuierliche Endpunkte

	MWD* [95 %-KI] gegenüber der ZVT	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Indirekter Vergleich AWARD-2 - LAPTOP (Janka 2005) Dulaglutid vs. <i>premixed</i> -Insulin**			
a. Sensitivitätsanalyse			
Morbidität			
HbA_{1c}-Wert: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zum Ausgangswert			
Dulaglutid 0,75 mg[°]			
26 bzw. 24 Wochen	-0,58 [-0,82; -0,34]	< 0,0001	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	a.# -0,44 [-0,80; -0,08]	0,0165	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg[°]			
26 bzw. 24 Wochen	-0,85 [-1,10; -0,60]	< 0,0001	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	a.# -0,97 [-1,34; -0,60]	< 0,0001	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Veränderung des Körpergewichtes			
Dulaglutid 0,75 mg[°]			
26 bzw. 24 Wochen	-3,18 [-4,14; -2,22]	< 0,0001	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	a.# -2,82 [-4,13; -1,51]	< 0,0001	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg[°]			
26 bzw. 24 Wochen	-3,53 [-4,49; -2,57]	< 0,0001	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	a.# -3,25 [-4,60; -1,90]	< 0,0001	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
* Die Mittelwertsdifferenzen für den HbA _{1c} -Wert sind in der Einheit %, für die Veränderung des Körpergewichtes in der Einheit kg angegeben.			
° + Metformin + Glimperid			
** 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin			
# Die dargestellte Population erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie (LAPTOP (Janka 2005)): Alter ≥ 35 ≤ 75 Jahre BMI ≤ 35 kg/m ² , HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimperiddosis ≤ 6 mg/Tag und somit waren die <i>Baseline</i> Charakteristika beider Populationen einander angepasst.			
HbA _{1c} -Wert: glykiertes Hämoglobin, KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertsdifferenz; bzw.: beziehungsweise			
Statistisch signifikante Ergebnisse sind grau hervorgehoben.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens der Kombinationstherapie mit Metformin und SU auf Endpunktebene –dichotome Endpunkte

	RR [95 %-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
gegenüber der ZVT			
Indirekter Vergleich AWARD-2 - LAPTOP (Janka 2005) Dulaglutid vs. <i>premixed</i> -Insulin*			
a. Sensitivitätsanalyse			
Morbidität			
Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Wert < 7 % bzw. ≤ 7 %			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
26 bzw. 24 Wochen	1,77 [1,29; 2,443]	< 0,001	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
26 bzw. 24 Wochen	a.# 1,87 [1,03; 3,40]	0,039	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Dulaglutid 1,5 mg^o			
26 bzw. 24 Wochen	2,25 [1,65; 3,07]	< 0,001	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
26 bzw. 24 Wochen	a.# 3,59 [2,12; 6,08]	< 0,001	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Sicherheit/Nebenwirkungen			
Anzahl der Patienten mit ≥ 1Hypoglykämie (Schwellenwert von ≤ 70 mg/dL vs. < 60 mg/dL)			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
26 bzw. 24 Wochen	0,75 [0,60; 0,93]	0,0083	Anhaltspunkt für ein geringeres Schadenspotenzial
	a.# 0,75 [0,46; 1,24]	0,2666	Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg^o			
26 bzw. 24 Wochen	0,75 [0,60; 0,93]	0,0091	Anhaltspunkt für ein geringeres Schadenspotenzial
	a.# 0,91 [0,57; 1,46]	0,7021	Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial
Abbrüche wegen UE			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
26 bzw. 24 Wochen	0,17 [0,01; 2,10]	0,167	Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial
	a.# 0,37 [0,02; 8,98]	0,544	Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg^o			
26 bzw. 24 Wochen	0,21 [0,02; 2,52]	0,219	Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial
	a.# n. b.	n. b.	Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial
Patienten mit ≥ 1 UE			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
26 bzw. 24 Wochen	1,05 [0,80; 1,36]	0,719	Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial
	a.# 1,08 [0,76; 1,55]	0,663	Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg^o			
26 bzw. 24 Wochen	1,15 [0,89; 1,48]	0,300	Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial
	a.# 1,30 [0,93; 1,84]	0,120	Kein Anhaltspunkt für ein höheres Schadenspotenzial
° + Metformin + Glimpepid			
* 30 % Normalinsulin/70 % NPH-Insulin			
# Die dargestellte Population erfüllte die Einschlusskriterien der Studienpopulation aus der LAPTOP Studie			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RR [95 %-KI] gegenüber der ZVT	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>(LAPTOP (Janka 2005)): Alter $\geq 35 \leq 75$ Jahre BMI ≤ 35 kg/m², HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5 \leq 10,5$ % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag und somit waren die <i>Baseline</i> Charakteristika beider Populationen einander angeglichen.</p> <p>HbA_{1c}-Wert: glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Statistisch signifikante Ergebnisse sind grau hervorgehoben.</p>		

Kombinationstherapie Dulaglutid plus Insulin lispro

Blutglukosekontrolle: Änderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert, Anteile Patienten mit HbA_{1c} < 7 % und HbA_{1c} ≤ 6,5 %

Für beide Dosierungen Dulaglutid war die Reduktion der mittleren HbA_{1c}-Werte im direkten Vergleich signifikant größer als für die ZVT (Tabelle 1-13).

Die Anteile Patienten, die HbA_{1c}-Werte < 7 % erreichten, waren unter Dulaglutid (beide Dosierungen) signifikant höher (bis zu 3,5-mal) als unter der ZVT (Tabelle 1-14).

Die Reduktion des HbA_{1c}-Werts und das Erreichen von HbA_{1c}-Werten im Zielbereich sind als Parameter der Morbidität patientenrelevante Endpunkte. Eine möglichst normnahe Einstellung des Blutglukoseprofils bzw. niedrige HbA_{1c}-Werte gelten als wesentlicher Prognosefaktor hinsichtlich vaskulärer Folgekrankheiten. Dies wird in der NVL dadurch bestätigt, dass sie den HbA_{1c}-Wert als wichtige Messgröße des Behandlungserfolgs wertet.

Composite Endpoints

Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass eine Reduktion des HbA_{1c} mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko und einer Gewichtszunahme verbunden sein kann, wurden als sekundäre Endpunkte folgende *Composite Endpoints* ermittelt:

- Anteil Patienten mit einem HbA_{1c} < 7 %, ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien
- Anteil Patienten mit einem HbA_{1c} < 7 %, ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien
- Anteil Patienten mit einem HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme
- Anteil Patienten mit einem HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien
- Anteil Patienten mit einem HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher Hypoglykämien
- Anteil Patienten mit einem HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten schwerer Hypoglykämien
- Anteil Patienten mit einem HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien
- Anteil Patienten mit einem HbA_{1c} < 7 % und einer Gewichtsreduktion um 3 %, 5 % oder 10 %

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter Dulaglutid 0,75 mg erreichten nach 26 Wochen und unter Dulaglutid 1,5 mg nach 26 und 52 Wochen, beide in Kombination mit Insulin lispro, signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c}-Wert < 7 % als unter der ZVT (Tabelle 1-14).

Es erreichten signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) einen HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Hypoglykämien (je nach unterschiedlicher Definition und mit Blutglukosewerten von < 54 mg/dL) bzw. ohne eine Gewichtszunahme (Tabelle 1-14).

Für den Anteil der Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien (Blutglukose < 54 mg/dL) lag das RR für beide Dulaglutid-Dosierungen zu beiden Zeitpunkten (26 und 52 Wochen) im Vergleich zu der Kombination von Insulin glargin und Insulin lispro zwischen 1,51 und 1,48. Für Hypoglykämien mit ≤ 70 mg/dL Blutglukose lag das RR zwischen 1,64 und 1,95.

Insbesondere ist hervorzuheben, dass ca. ein Viertel der Patienten in der Dulaglutid 0,75 mg Gruppe und ca. ein Drittel in der Dulaglutid 1,5 mg Gruppe, aber nur ca. 6 % der Patienten in der Insulin glargin Gruppe einen HbA_{1c}-Wert < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien erreichten (Tabelle 1-14).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Gemäß der AM-NutzenV wird hiermit eine „deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ sowie eine „relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ erreicht, damit ergibt sich für Dulaglutid insbesondere in Bezug auf die *Composite Endpoints* ein beträchtlicher Zusatznutzen. Dem Vergleich lag die direkt vergleichende Studie AWARD-4 zu Grunde. Es lässt sich daraus grundsätzlich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten. Um die Ergebnissicherheit zu erhöhen, wurde eine Sensitivitätsanalyse für die Teilpopulation der AWARD-Studie mit einem *Baseline* HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % durchgeführt. Die Sensitivitätsanalyse ergab keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

Insgesamt ergibt sich für die *Composite Endpoints* ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Dulaglutid plus Insulin lispro gegenüber der ZVT.

Körpergewicht

Die Mehrheit der Patienten mit T2DM ist übergewichtig oder adipös. Eine Gewichtsreduktion, insbesondere eine Verringerung des viszeralen Fetts, ist gemäß NVL essentieller Bestandteil der Behandlung, eine behandlungsbedingte Gewichtszunahme soll nach Möglichkeit vermieden werden. Die Ergebnisse der Studie AWARD-4 zeigen eine signifikant stärkere Gewichtsreduktion unter Dulaglutid plus Insulin lispro im Vergleich zu einer ICT (*Intensified Conventional Therapy*) mit Insulin glargin plus Insulin lispro mit einer Mittelwertsdifferenz von -3,20 kg für Dulaglutid 1,5 mg bis Woche 52. Die Sensitivitätsanalyse zeigte auch für die Teilpopulation eine signifikant stärkere Gewichtsreduktion unter Dulaglutid mit einer Mittelwertsdifferenz von -2,86 kg für Dulaglutid 1,5 mg bis Woche 52 (Tabelle 1-13).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit der Gewichtsreduktion ging eine signifikante Reduktion des BMI unter Dulaglutid einher (Mittelwertsdifferenz -1,24 kg/m² für Dulaglutid 1,5 mg nach 52 Wochen) (Tabelle 1-13).

Der Anteil der Patienten mit einer Gewichtsreduktion um $\geq 3\%$ bzw. $\geq 5\%$ des Ausgangsgewichts war für beide Dosierungen von Dulaglutid und für die beiden Zeitpunkte 26 Wochen und 52 Wochen, trotz Zugabe eines Mahlzeiteninsulins, signifikant. Eine Gewichtsreduktion um $\geq 10\%$ war selten, aber unter Dulaglutid häufiger und für Dulaglutid 1,5 mg signifikant häufiger (für 0,75 mg nur zum Zeitpunkt 52 Wochen signifikant) (Tabelle 1-14).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Gemäß der AM-NutzenV wird eine „relevante Vermeidung von Nebenwirkungen“ erreicht, damit ergibt sich für Dulaglutid ein geringer Zusatznutzen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

Da die Ergebnisse der Studie AWARD-4 hinsichtlich Reduktion von Körpergewicht und BMI sowohl für die ITT-Population als auch für die Sensitivitätsanalyse signifikant waren, ergibt sich im Hinblick auf Körpergewicht und BMI sowie auf den Anteil von Patienten mit einer Gewichtsreduktion um $\geq 3\%$ und $\geq 5\%$ ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** für Dulaglutid im Vergleich zur ZVT.

Patienten mit ≥ 1 nächtlichen Hypoglykämie

Der Anteil der Patienten mit ≥ 1 nächtlichen Hypoglykämie war unabhängig vom Schwellenwert unter Dulaglutid plus Insulin lispro mit einem RR zwischen 0,70 und 0,82 statistisch signifikant geringer als unter der ZVT. Auch für die Teilpopulation von Patienten mit einem Baseline HbA_{1c} $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ zeigte die Sensitivitätsanalyse einen signifikanten Vorteil für Dulaglutid (beide Dosierungen) (Tabelle 1-14). Der Vermeidung bzw. Verringerung von Hypoglykämien wird in der NVL eine hohe Bedeutung zugemessen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Gemäß der AM-NutzenV wird eine „relevante Vermeidung von Nebenwirkungen“ erreicht, damit ergibt sich für Dulaglutid ein geringer Zusatznutzen. Dem Vergleich lag die direkt vergleichende Studie AWARD-4 zu Grunde. Es lässt sich daraus grundsätzlich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten. Um die Ergebnissicherheit zu erhöhen, wurde eine Sensitivitätsanalyse für die Teilpopulation der AWARD-Studie mit einem *Baseline*-HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ durchgeführt. Die Sensitivitätsanalyse ergab keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

Insgesamt ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** für Dulaglutid plus Insulin lispro gegenüber der ZVT.

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), dargestellt als Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE, war mit Dulaglutid 1,5 mg signifikant geringer, das Ergebnis wurde durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt (Tabelle 1-14).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Gemäß der AM-NutzenV wird eine „relevante Vermeidung von Nebenwirkungen“ erreicht, damit ergibt sich für Dulaglutid ein geringer Zusatznutzen. Dem Vergleich lag die direkt vergleichende Studie AWARD-4 zu Grunde. Es lässt sich daraus grundsätzlich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten. Um die Ergebnissicherheit zu erhöhen, wurde eine Sensitivitätsanalyse für die Teilpopulation der AWARD-Studie durchgeführt, die die Studie mit einem HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 11,0$ % begonnen hatten. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation.

Insgesamt ergibt sich ein ***Hinweis*** auf ein ***geringes Schadenspotenzial*** für Dulaglutid plus Insulin lispro gegenüber der ZVT.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens der Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin auf Endpunktebene –kontinuierliche Endpunkte

	MWD* [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin°	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4			
a. Sensitivitätsanalyse			
Morbidität			
Veränderung des HbA_{1c}-Wert			
Dulaglutid 0,75 mg°			
26/52 Wochen	-0,17 [-0,33; -0,02]/	0,015/	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	-0,19 [-0,37; -0,02]	0,014	
a.#	-0,16 [-0,34; 0,02]/	0,081/	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
	-0,20 [-0,40; 0,01]	0,061	
Dulaglutid 1,5 mg°			
26/52 Wochen	-0,22 [-0,38; -0,07]/	0,015/	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	-0,25 [-0,42; -0,07]	0,005	
a.#	-0,18 [-0,36; 0,00]/	0,055/	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
	-0,22 [-0,42; -0,01]	0,038	
Veränderungen des Körpergewichtes			
Dulaglutid 0,75 mg°			
26/52 Wochen	-2,15 [-2,76; -1,54]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	-2,03 [-2,78; -1,27]	< 0,001	
a.#	-2,03 [-2,69; -1,37;]	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	-1,79 [-2,63; -0,95]	< 0,001	
Dulaglutid 1,5 mg°			
26/52 Wochen	-3,23 [-3,99; -2,48]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	-3,20 [-3,81; -2,59]	< 0,001	
a.#	-2,95 [-3,66; -2,25]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	-2,86 [-3,74; -1,99]	< 0,001	
Veränderungen des BMI			
Dulaglutid 0,75 mg°			
26/52 Wochen	-0,79 [-1,03; -0,55]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	-0,76 [-1,06; -0,46]	< 0,001	
Dulaglutid 1,5 mg°			
26/52 Wochen	-1,20 [-1,44; -0,96]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	-1,24 [-1,55; -0,94]	< 0,001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	MWD* [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin ^o	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Lebensqualität			
EQ-5D Index Score zum Zeitpunkt 26/52 Wochen			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
UK Population	0,01 [-0,02; 0,04]/ -0,00 [-0,04; 0,03]	0,6029/ 0,8212	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
US Population	0,01 [-0,02; 0,03]/ -0,00 [-0,03; 0,02]	0,6007/ 0,8821	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
VAS Health State Score	-0,53 [-2,81; 1,74]/ -1,57 [-3,93; 0,79]	0,6460/ 0,1919	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg^o			
UK Population	-0,00 [-0,03; 0,03]/ -0,01 [-0,04; 0,02]	0,9557/ 0,5631	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
US Population	0,00 [-0,02; 0,02]/ -0,01 [-0,03; 0,02]	0,9610/ 0,4768	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
VAS Health State Score	-0,93 [-3,21; 1,35]/ 0,18 [-2,19; 2,55]	0,4240/ 0,8808	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Weitere Instrumente zur Lebensqualitätsmessung zum Zeitpunkt 26/52 Wochen			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
APPADL	0,04 [-0,06; 0,14]/ 0,04 [-0,07; 0,15]	0,4316/ 0,4557	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
IW-SP	0,06 [-0,07; 0,19]/ 0,07 [-0,06; 0,20]	0,3500/ 0,2970	<i>Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
LBSS Behavior Section Score	0,94 [-0,41; 2,30]/ -0,22 [-1,59; 1,14]	0,1732/ 0,7496	<i>Kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen/ Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
LBSS Worry Section Score	-0,99 [-3,01; 1,03]/ -0,48 [-2,40; 1,44]	0,3386/ 0,6211	<i>Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
LBSS Gesamt Score	0,04 [-2,89; 2,97]/ -0,72 [-3,56; 2,12]	0,9779/ 0,6203	<i>Kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen/ Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	MWD* [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin [°]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Dulaglutid 1,5 mg[°]			
APPADL	0,05 [-0,05; 0,15]/ 0,10 [-0,01; 0,21]	0,3110/ 0,0884	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
IW-SP	0,14 [0,01; 0,27]/ 0,23 [0,10; 0,37]	0,0392/ 0,0005	<i>Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen</i>
LBSS Behavior Section Score	0,06 [-1,30; 1,41]/ -0,43 [-1,80; 0,93]	0,9313/ 0,5340	<i>Kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen/ Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
LBSS Worry Section Score	0,02 [-1,99; 2,03]/ -0,75 [-2,66; 1,17]	0,9835/ 0,4442	<i>Kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen/ Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
LBSS Gesamt Score	0,21 [-2,71; 3,12]/ -1,17 [-4,01; 1,67]	0,8879/ 0,4184	<i>Kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen/ Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
* Die Mittelwertsdifferenzen für den HbA _{1c} -Wert sind in der Einheit %, für die Veränderung des Körpergewichtes in der Einheit kg und für die Veränderung des BMI in der Einheit kg/m ² angegeben.			
[°] + Insulin lispro (± Metformin)			
# Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem Baseline HbA _{1c} -Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 %.			
APPADL: <i>Ability to Perform Activities of Daily Living</i> ; EQ-5D: <i>The European Quality of Life – 5 dimensions</i> ; HbA _{1c} -Wert: glykiertes Hämoglobin, IW-SP: <i>Impact of Weight on Self-Perception</i> ; KI: Konfidenzintervall; LBSS: <i>Low Blood Sugar Survey</i> ; MWD: Mittelwertsdifferenz; VAS: <i>Visual Analog Scale</i>			
Statistisch signifikante Ergebnisse sind grau hervorgehoben.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens der Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin auf Endpunktebene - dichotome Endpunkte

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin^o	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4 a. Sensitivitätsanalyse			
Morbidität			
Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
26/52 Wochen	1,21 [1,067; 1,382]/ 1,14 [0,976; 1,338]	0,003/ 0,096	<i>Hinweis auf einen geringen/ nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
	a. # 1,20 [1,031; 1,396]/ 1,14 [0,939; 1,374]	0,018/ 0,189	<i>Hinweis auf einen geringen/ nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg^o			
26/52 Wochen	1,19 [1,045; 1,358]/ 1,19 [1,017; 1,387]	0,008/ 0,029	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	a. # 1,14 [0,972; 1,332]/ 1,18 [0,976; 1,425]	0,109/ 0,087	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zu- satznutzen</i>
Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 %			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
26/52 Wochen	1,15 [0,935; 1,404]/ 1,14 [0,898; 1,451]	0,189/ 0,279	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zu- satznutzen</i>
	a. # 1,03 [0,803; 1,314]/ 1,01 [0,750; 1,362]	0,832/ 0,944	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zu- satznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg^o			
26/52 Wochen	1,28 [1,053; 1,555]/ 1,21 [0,956; 1,531]	0,012/ 0,112	<i>Hinweis auf einen geringen/nicht quantifizier- baren Zusatznutzen</i>
	a. # 1,18 [0,931; 1,494]/ 1,14 [0,851; 1,520]	0,171/ 0,384	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zu- satznutzen</i>
Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle (persistierende Hyperglykämie)			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
52 Wochen	3,12 [0,836; 11,617]	0,105*	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg^o			
52 Wochen	0,51 [0,053; 4,960]	1,000*	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin^o	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
HbA_{1c} – Composite Endpoints zum Zeitpunkt 26/52 Wochen			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
Anteil Patienten mit HbA_{1c} < 7 % ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien			
≤ 54 mg/dL (3,0 mmol/L)	1,38 [1,068; 1,786]/	0,013/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	1,50 [1,115; 2,013]	0,007	
≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)	1,63 [1,112; 2,384]/	0,011/	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	1,50 [1,012; 2,229]	0,041	
	a.[#] 1,47 [0,939; 2,292]/	0,089/	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
	1,50 [0,922; 2,434]	0,100	
HbA_{1c} < 7 % ohne nächtliche/schwere Hypoglykämien			
< 54 mg/dL (3,0 mmol/L)	1,51 [1,275; 1,793]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	1,48 [1,217; 1,812]	< 0,001	
≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)	1,93 [1,557; 2,397]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	1,64 [1,300; 2,079]	< 0,001	
	a.[#] 1,95 [1,529; 2,499]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	1,69 [1,275; 2,247]	< 0,001	
HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme			
	3,28 [2,159; 4,967]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	2,89 [1,835; 4,567]	< 0,001	
HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien			
< 54 mg/dL (3,0 mmol/L)	3,03 [1,732; 5,310];	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	2,64 [1,426; 4,901];	0,001	
HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche Hypoglykämien			
< 54 mg/dL (3,0 mmol/L)	3,31 [2,114; 5,176]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	3,26 [1,971; 5,381]	< 0,001	
HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne schwere Hypoglykämien			
< 54 mg/dL (3,0 mmol/L)	3,28 [2,159; 4,967]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	2,89 [1,835; 4,567]	< 0,001	
HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche/schwere Hypoglykämien			
< 54 mg/dL (3,0 mmol/L)	3,31 [2,114; 5,176]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	3,26 [1,971; 5,381]	< 0,001	
≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)	4,04 [2,441; 6,699]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	3,75 [2,131; 6,614]	< 0,001	
	a.[#] 4,03 [2,255; 7,198]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	2,74 [1,448; 5,179]	< 0,001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin^o	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
HbA_{1c} < 7 % und eine Gewichtsreduktion			
≥ 3 %	4,42 [2,089; 9,361]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	4,04 [1,796; 9,102]	< 0,001	
≥ 5 %	7,41 [2,244; 24,483]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	5,05 [1,480; 17,264]	0,004	
≥ 10 %	7,52 [0,779; 72,630]/	0,122*/	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren/ geringen Zusatznutzen</i>
	7,58 [1,305; 44,027]	0,030*	
Dulaglutid 1,5 mg^o			
HbA_{1c} < 7 % ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien			
≤ 54 mg/dL (3,0 mmol/L)	1,51 [1,172; 1,935]/	0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	1,62 [1,211; 2,162]	< 0,001	
≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)	1,61 [1,100; 2,364]/	0,013/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	1,57 [1,062; 2,323]	0,022	
	a. [#] 1,36 [0,857; 2,150]	0,191/	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren/ beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	1,67 [1,038; 2,700]	0,032	
HbA_{1c} < 7 % ohne nächtliche/schwere Hypoglykämien			
< 54 mg/dL (3,0 mmol/L)	1,55 [1,309; 1,836]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	1,47 [1,207; 1,800]	< 0,001	
≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)	1,91 [1,536; 2,369]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	1,64 [1,298; 2,078]	< 0,001	
	a. [#] 1,79 [1,386; 2,303]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	1,73 [1,302; 2,297]	< 0,001	
HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme			
	4,19 [2,801; 6,284]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	3,33 [2,130; 5,213]	< 0,001	
HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien			
< 54 mg/dL (3,0 mmol/L)	4,28 [2,497; 7,323]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	3,37 [1,853; 6,122]	< 0,001	
HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche Hypoglykämien			
< 54 mg/dL (3,0 mmol/L)	4,58 [2,978; 7,050]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	3,68 [2,242; 6,031]	< 0,001	
HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne schwere Hypoglykämien			
< 54 mg/dL (3,0 mmol/L)	4,15 [2,772; 6,225]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	3,29 [2,099; 5,145]	< 0,001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin^o	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche/schwere Hypoglykämien			
< 54 mg/dL (3,0 mmol/L)	4,58 [2,978; 7,050]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	3,68 [2,242; 6,031]	< 0,001	
≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)	5,39 [3,299; 8,807]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	3,93 [2,235; 6,901]	< 0,001	
	a.[#] 4,76 [2,685; 8,439]/ 3,08 [1,637; 5,781]	< 0,001/ < 0,001	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
HbA_{1c} < 7 % und eine Gewichtsreduktion			
≥ 3 %	5,85 [2,815; 12,174]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	5,67 [2,582; 12,464]	< 0,001	
≥ 5 %	5,77 [1,710; 19,466]/	0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	6,79 [2,040; 22,582]	< 0,001	
≥ 10 %	7,64 [1,314; 44,360]/	0,029*/	<i>Hinweis auf einen geringen/ nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
	7,61 [1,066; 54,301]	0,060*	
Anteil Patienten mit einer Gewichtsreduktion zum Zeitpunkt 26/52 Wochen			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
≥ 3 %	3,12 [1,815; 5,349]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	2,87 [1,693; 4,874]	< 0,001	
≥ 5 %	4,41 [1,842; 10,551]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	3,20 [1,387; 7,368]	0,004	
≥ 10 %	7,57 [0,784; 73,069]/	0,121*/	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren/ geringen Zusatznutzen</i>
	7,62 [1,313; 44,275]	0,029*	
Dulaglutid 1,5 mg^o			
≥ 3 %	4,18 (2,477; 7,040)/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	3,87 [2,325; 6,441]	< 0,001	
≥ 5 %	4,97 [2,094; 11,787]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatz-nutzen</i>
	4,55 [2,038; 10,171]	< 0,001	
≥ 10 %	7,76 [1,750; 34,421]/	0,007*/	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	7,71 [1,327; 44,763]	0,029*	
Kardiovaskuläre Morbidität, Patienten mit ≥ 1 kardiovaskulären Ereignis			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
52 Wochen	0,51 [0,192; 1,328]	0,231	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg^o			
52 Wochen	0,42 [0,149; 1,172]	0,138	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin^o	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Zerebrovaskuläre Morbidität, Patienten mit ≥ 1 zerebrovaskulären Ereignis			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
26/52 Wochen	2,78 [0,689; 11,208]/ 2,78 [0,689; 11,208]	0,175*/ 0,175*	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg^o			
26/52 Wochen	0,51 [0,053; 4,960]/ 1,00 [0,141; 7,159]	1,000*/ 1,000	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
Gesamtrate vaskuläre Ereignisse/Patienten mit ≥ 1 vaskulären Ereignis			
26/52 Wochen	0,74 [0,380; 1,456]/ 0,88 [0,503; 1,552]	0,474/ 0,667	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre Morbidität			
26/52 Wochen	0,83 (0,418; 1,656)/ 1,01 [0,555; 1,838]	0,713/ 0,973	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Nichtkardial und nichtzerebral mikrovaskulär: neuronale Ereignisse			
26/52 Wochen	0,67 [0,243; 1,868]/ 1,11 [0,479; 2,577]	0,603/ 0,828	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Nichtkardiale und nichtzerebrale makrovaskuläre Morbidität			
26/52 Wochen	0,14 [0,009; 2,184]/ 0,30 [0,052; 1,753]	0,499*/ 0,373*	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg^o			
Gesamtrate vaskuläre Ereignisse/Patienten mit ≥ 1 vaskulären Ereignis			
26/52 Wochen	0,74 [0,378; 1,447]/ 0,75 [0,417; 1,357]	0,474/ 0,343	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre Morbidität			
26/52 Wochen	0,65 [0,309; 1,362]/ 0,70 [0,362; 1,364]	0,333/ 0,377	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Nichtkardial und nichtzerebral mikrovaskulär: neuronale Ereignisse			
26/52 Wochen	0,56 [0,189; 1,644]/ 0,50 [0,174; 1,450]	0,418/ 0,295	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Nichtkardiale und nichtzerebrale makrovaskuläre Morbidität			
26/52 Wochen	1,50 [0,258; 8,716]/ 1,00 [0,253; 3,974]	0,686*/ 1,000	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin^o	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit/Nebenwirkungen			
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: < 54 mg/dL (3,0 mmol/L) bis zum Zeitpunkt 26/52 Wochen			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
Gesamt	1,01 [0,913; 1,118]/	0,843/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	1,06 [0,970; 1,161]	0,196	
	a.[#] 1 ,03 [0,918; 1,149]/	0,637/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	1,09 [0,988; 1,204]	0,084	
Bestätigte symptoma- tische	1,03 [0,916; 1,149]/	0,660/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	1,09 [0,985; 1,205]	0,094	
	a.[#] 1,05 [0,929; 1,196]/	0,414/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	1,11 [0,997; 1,246]	0,055	
Asymptomatische	0,81 [0,592; 1,104]/	0,179/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,96 [0,736; 1,254]	0,766	
	a.[#] 0,72 [0,509; 1,018]/	0,061/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,89 [0,661; 1,193]	0,430	
Nächtliche	0,71 [0,560; 0,910]/	0,006/	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,75 [0,608; 0,920]	0,005	
	a.[#] 0,70 [0,526; 0,923]/	0,011/	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,73 [0,577; 0,923]	0,008	
Nicht-nächtliche	1,01 [0,906; 1,126]/	0,854/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	1,07 [0,969; 1,177]	0,183	
	a.[#] 1,04 [0,923; 1,172]/	0,517/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	1,10 [0,989; 1,224]	0,079	
Schwere	0,56 [0,190; 1,655]/	0,418/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,51 [0,207; 1,233]	0,181	
	a.[#] 0,51 [0,156; 1,284]/	0,382/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,47 [0,182; 1,219]	0,159	
Dulaglutid 1,5 mg^o			
Gesamt	0,92 [0,827; 1,029]/	0,147/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,97 [0,881; 1,072]	0,571	
	a.[#] 0,94 [0,829; 1,060]/	0,299/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,97 [0,863; 1,081]	0,542	
Bestätigte symptoma- tische	0,90 [0,794; 1,019]/	0,096/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,98 [0,882; 1,098]	0,772	
	a.[#] 0,92 [0,798; 1,059]/	0,241/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,97 [0,856; 1,102]	0,653	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin^o	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Asymptomatische	0,75 [0,547; 1,037]/ 0,80 [0,602; 1,065]	0,081/ 0,125	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 0,75 [0,530; 1,057]/ 0,77 [0,562; 1,055]	0,098/ 0,101	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Nächtliche	0,73 [0,570; 0,923]/ 0,74 [0,604; 0,914]	0,008/ 0,005	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 0,74 [0,558; 0,973]/ 0,76 [0,601; 0,959]	0,030/ 0,019	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
Nicht-nächtliche	0,94 [0,836; 1,053]/ 0,99 [0,892; 1,098]	0,280/ 0,844	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 0,96 [0,849; 1,096]/ 0,99 [0,883; 1,117]	0,579/ 0,908	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Schwere	0,45 [0,140; 1,447]/ 0,58 [0,247; 1,360]	0,262/ 0,277	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 0,40 [0,107; 1,483]/ 0,57 [0,232; 1,408]	0,223/ 0,257	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) bis zum Zeitpunkt 26/52 Wochen			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
Gesamt	0,99 [0,932; 1,045]/ 1,00 [0,947; 1,054]	0,661/ 0,967	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 1,02 [0,959; 1,087]/ 1,04 [0,976; 1,099]	0,508/ 0,244	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Bestätigte symptomatische	1,01 [0,934; 1,084]/ 1,02 [0,955; 1,095]	0,872/ 0,526	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 1,02 [0,943; 1,106]/ 1,03 [0,958; 1,111]	0,602/ 0,414	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Asymptomatische	0,91 [0,809; 1,031]/ 0,96 [0,857; 1,067]	0,142/ 0,426	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 0,94 [0,813; 1,076]/ 0,98 [0,868; 1,114]	0,348/ 0,797	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Nächtliche	0,74 [0,631; 0,861]/ 0,80 [0,698; 0,910]	< 0,001/ < 0,001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schaden-potenzial</i>
	a.# 0,76 [0,641; 0,903]/ 0,80 [0,692; 0,927]	0,002/ 0,003	<i>Hinweis auf ein geringeres Schaden-potenzial</i>
Nicht-nächtliche	0,98 [0,926; 1,044]/ 1,00 [0,945; 1,056]	0,579/ 0,966	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 1,02 [0,957; 1,090]/ 1,04 [0,974; 1,102]	0,526/ 0,264	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin^o	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Schwere	0,56 [0,190; 1,655]/	0,418/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,51 [0,207; 1,233]	0,181	
	a.# 0,51 [0,156; 1,673]/	0,382/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,47 [0,182; 1,219]	0,159	
Dulaglutid 1,5 mg^o			
Gesamt	0,96 [0,903; 1,020]/	0,187/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,96 [0,906; 1,019]	0,177	
	a.# 0,97 [0,906; 1,043]/	0,421/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,98 [0,912; 1,046]	0,504	
Bestätigte symptoma- tische	0,95 [0,878; 1,031]/	0,220/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,96 [0,894; 1,040]	0,346	
	a.# 0,93 [0,852; 1,023]/	0,137/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,96 [0,879; 1,041]	0,302	
Asymptomatische	0,89 [0,787; 1,008]/	0,066/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,94 [0,837; 1,046]	0,240	
	a.# 0,93 [0,808; 1,074]/	0,325/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,94 [0,830; 1,076]	0,392	
Nächtliche	0,76 [0,654; 0,887]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,80 [0,705; 0,918]	0,001	
	a.# 0,78 [0,654; 0,922]/	0,003/	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,82 [0,708; 0,948]	0,007	
Nicht-nächtliche	0,96 [0,897; 1,018]/	0,159/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,96 [0,899; 1,017]	0,150	
	a.# 0,97 [0,897; 1,040]	0,352/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,97 [0,904; 1,043]	0,423	
Schwere	0,45 [0,140; 1,447]/	0,262/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,58 [0,247; 1,360]	0,277	
	a.# 0,40 [0,107; 1,483]/	0,223/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,57 [0,232; 1,408]	0,257	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin^o	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Todesfälle			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
52 Wochen	0,37 [0,052; 2,638]	0,624*	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 0,52 [0,054; 5,052]	1,000*	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg^o			
52 Wochen	0,37 [0,051; 2,620]	0,624*	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 0,54 [0,056; 5,187]	1,000*	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
26/52 Wochen	0,88 [0,566; 1,359]/ 0,82 [0,572; 1,184]	0,557/ 0,293	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 0,92 [0,557; 1,506]/ 0,87 [0,577; 1,318]	0,729/ 0,515	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg^o			
26/52 Wochen	0,37 [0,205; 0,668]/ 0,50 [0,325; 0,773]	< 0,001/ 0,001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 0,40 [0,203; 0,777]/ 0,61 [0,384; 0,982]	0,005/ 0,039	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
SUE, die in mindestens 1 % der Patienten auftraten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
PT: Peumonie	3,38 [0,582; 19,640]	0,215*	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Angina pectoris	0,14 [0,014; 1,310]	0,249*	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Erkrankungen der Koronararterie	0,14 [0,014; 1,310]	0,249*	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Synkope	7,52 [0,079; 72,542]	0,122*	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Harnwegsinfektionen	7,52 [0,079; 72,542]	0,122*	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin^o	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Dulaglutid 1,5 mg^o			
PT: Peumonie	1,00 [0,063; 16,080]	1,000*	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Angina pectoris	0,37 [0,051; 2,620]	0,624*	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Erkrankungen der Koronararterie	0,37 [0,051; 2,620];	0,624*	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Synkope	n. b.	n. b.	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Harnwegsinfektionen	n. b.	n. b.	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UEs)/Patienten mit ≥ 1 UE			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
26/52 Wochen	1,23 [1,092; 1,376]/	$< 0,001/$	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	1,13 [1,024; 1,242]	0,014	
	a.# 1,20 [1,053; 1,359]/	0,006/	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial/</i>
	1,11 [1,000; 1,238];	0,049	<i>Kein Hinweis auf ein höheres/ geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg^o			
26/52 Wochen	1,14 [1,014; 1,291]/	0,028/	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial/</i>
	1,06 [0,955; 1,170]	0,285	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 1,12 [0,979; 1,281]/	0,097/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	1,04 [0,930; 1,168]	0,479	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin^o	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
PT: Nasopharyngitis	1,01 [0,636; 1,604]	0,966	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Kopfschmerzen	1,31 [0,750; 2,299]	0,338	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Influenza	1,48 [0,743; 2,934]	0,281	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Harnwegsinfektionen	1,14 [0,583; 2,249]	0,694	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Verdauungsstörungen (Dyspepsie)	5,34 [1,621; 17,587]	0,006*	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
PT: Bronchitis	0,71 [0,347; 1,467]	0,447	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Gelenkschmerzen (Arthralgie)	0,88 [0,424; 1,808]	0,847	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Periphere Ödeme	1,68 [0,749; 3,787]	0,218	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg^o			
PT: Nasopharyngitis	0,63 [0,367; 1,071]	0,084	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Kopfschmerzen	0,85 [0,456; 1,595]	0,618	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Influenza	1,16 [0,561; 2,390]	0,704	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Harnwegsinfektionen	0,67 [0,305; 1,465]	0,414	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Verdauungsstörungen (Dyspepsie)	7,03 [3,929; 15,001]	< 0,001*	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
PT: Bronchitis	0,47 [0,207; 1,077]	0,100	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Gelenkschmerzen (Arthralgie)	0,54 [0,230; 1,243]	0,201	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Periphere Ödeme	0,78 [0,295; 2,068]	0,801	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Studienabbrüche wegen UE/Tod			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
52 Wochen	1,29 [0,594; 2,785]	0,547	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a. # 1,28 [0,513; 3,178]	0,638	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin^o	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Dulaglutid 1,5 mg^o			
52 Wochen	1,92 [0,940; 3,902]	0,072	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 2,36 [1,046; 5,317]	0,042	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
Therapieabbrüche wegen UE/Tod			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
52 Wochen	1,77 [0,886; 3,527]	0,110	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 1,43 [0,648; 3,155]	0,408	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg^o			
52 Wochen	2,59 [1,358; 4,948]	0,003	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	a.# 2,73 [1,345; 5,523]	0,005	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinaltrakt (GI) bis zum Zeitpunkt 26/52 Wochen			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
PT: Übelkeit	6,93 [3,187; 15,057]/ 5,25 [2,723; 10,136]	< 0,001/ < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	a.# 6,13 [2,632; 14,270]/ 5,11 [2,443; 10,676]	< 0,001/ < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
PT: Erbrechen	7,83 [2,799; 21,902]/ 6,26 [2,470; 15,885]	< 0,001/ < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	a.# 7,49 [2,272; 24,688]/ 5,62 [1,966; 16,053]	< 0,001/ < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
PT: Diarrhoe	3,03 [1,728; 5,314]/ 2,58 [1,534; 4,344]	< 0,001/ < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	a.# 2,41 [1,323; 4,381]/ 2,17 [1,232; 3,823]	0,003/ 0,006	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
PT: Appetitlosigkeit	7,93 [3,103; 20,241]/ 7,93 [3,103; 20,241]	< 0,001*/ < 0,001*	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	a.# 8,07 [2,979; 21,839]/ 8,07 [2,979; 21,839]	< 0,001*/ < 0,001*	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin^o	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Dulaglutid 1,5 mg^o			
PT: Übelkeit	10,61 [4,970; 22,638]/ 7,63 [4,024; 14,452]	< 0,001/ < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	a.# 10,66 [4,700; 24,166]/ 8,25 [4,047; 16,839]	< 0,001/ < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
PT: Erbrechen	8,03 [2,875; 22,414]/ 7,22 [2,875; 18,154]	< 0,001/ < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	a.# 9,43 [2,902; 30,669]/ 8,12 [2,914; 22,650]	< 0,001/ < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
PT: Diarrhoe	3,28 [1,881; 5,712]/ 2,73 [1,631; 4,574]	< 0,001/ < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	a.# 2,85 [1,585; 5,109]/ 2,49 [1,429; 4,338]	< 0,001/ < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
PT: Appetitlosigkeit	8,10 [3,693; 17,772]/ 8,13 [3,759; 17,590]	< 0,001*/ < 0,001*	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	a.# 8,58 [3,714; 19,833]/ 8,62 [3,795; 19,599]	< 0,001*/ < 0,001*	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis zum Zeitpunkt 52 Wochen			
Dulaglutid 0,75 mg^o			
Pankreas	n. b.	n. b.	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Schilddrüse	1,51 [0,260; 8,776]	0,685*	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg^o			
Pankreas	n. b.	n. b.	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Schilddrüse	2,76 [0,685; 11,130]	0,176*	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
^o + Insulin lispro (± Metformin) * Peto's Odds Ratio # Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem <i>Baseline</i> HbA _{1c} Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % HbA _{1c} -Wert: glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; n. b.: nicht berechenbar; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; PT: <i>Preferred Term</i> Statistisch signifikante Ergebnisse sind grau hervorgehoben.			

Zusammenfassung

In der Therapie des T2DM ist die Senkung des HbA_{1c}-Wertes von zentraler Bedeutung. Bereits eine Reduktion um 1 % ist mit einer signifikanten Reduktion diabetesassoziierter Risiken verbunden. Eine Einstellung der Blutglukosewerte mit einem HbA_{1c}-Wert in einem Zielkorridor zwischen 6,5 % und 7,5 % wird in der NVL als zentrales Ziel einer Diabetestherapie genannt, sofern dies ohne Nebenwirkungen und ohne Hypoglykämien erreicht werden kann.

Ein erhöhter BMI gilt unstrittig als wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung eines T2DM. Insbesondere das viszerale Fett geht in vielen Fällen mit einer Insulinresistenz einher, und schon eine geringe Gewichtsreduktion kann mit einer Senkung des Blutglukosespiegels einhergehen.

Hypoglykämien sind v. a. für Patienten mit langer Erkrankungsdauer und makrovaskulären Veränderungen ein erheblicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und können bestimmte Personengruppen auch akut gefährden. Vermutlich werden Todesfälle durch Hypoglykämien nicht in vollem Umfang in der Literatur berichtet, so dass deren tatsächliche Zahl systematisch unterschätzt wird. Nicht zuletzt bedürfen Hypoglykämien häufig stationärer Behandlung, einhergehend mit einem zusätzlichen Ressourcenverbrauch im Gesundheitssystem.

Eine blutglukosesenkende Therapie, die das Auftreten von Hypoglykämien weitgehend vermeidet und die zu einer positiven Gewichtsentwicklung beitragen kann, benennt die aktuelle NVL aus diesen Gründen als oberste Therapieziele einer antidiabetischen Therapie.

Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) erreicht in allen Anwendungsgebieten eine effektive Senkung des HbA_{1c}-Wertes, ohne das vermehrte Auftreten von Nebenwirkungen und ohne ein gesteigertes Hypoglykämierisiko. Vielmehr ist das Hypoglykämierisiko unter Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) reduziert. Gleichzeitig weist Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) einen gewichtsneutralen bis gewichtsreduzierenden Effekt auf.

Dulaglutid (0,75 mg/1,5 mg) führt gegenüber der Studienvergleichstherapie in der Monotherapie sowie gegenüber der ZVT in den Kombinationstherapien mit Metformin, Metformin und SU oder prandialem Insulin mit oder ohne Metformin zu einer statistisch signifikanten Verbesserung patientenrelevanter Ziele der Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus.

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

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

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

Monotherapie:

Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine verbesserte Blutglukosekontrolle erreicht werden soll und für die, die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist und durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutglukosekontrolle erreicht werden kann.

Kombinationstherapie mit Metformin:

Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine verbesserte Blutglukosekontrolle in Kombination mit Metformin erreicht werden soll, wenn durch Metformin allein zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutglukosekontrolle erreicht werden kann.

Kombinationstherapie mit Metformin und SU:

Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine verbesserte Blutglukosekontrolle in Kombination mit Metformin und SU erreicht werden soll, wenn durch die Kombination von oralen Antidiabetika zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutglukosekontrolle erreicht werden kann.

Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin:

Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine verbesserte Blutglukosekontrolle in Kombination mit einem Insulin mit oder ohne Metformin erreicht werden soll, wenn andere antiglykämische Therapien zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutglukosekontrolle erreichen und eine intensiviertere Therapie erforderlich ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Monotherapie:

Es besteht ein erheblicher therapeutischer Bedarf in Hinblick auf die Normalisierung des Blutglukosespiegels und der daraus resultierenden Vermeidung vaskulärer Folgeerkrankungen.

Es kann als gesichert gesehen werden, dass das Risiko für vaskuläre Folgeerkrankungen des Diabetes umso geringer ist, je näher das Blutglukoseprofil dem normalen Verlauf kommt. Da sich eine stabile, weitgehend euglykämische Stoffwechsellage in einem niedrigen, normnahen HbA_{1c}-Wert ausdrückt, gilt dieser Wert als wichtigster Parameter der Blutglukosekontrolle. Ist eine gute glykämische Kontrolle allerdings mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme verbunden, kommt es zu einem „therapeutischen Zielkonflikt“. In der NVL wird die Lösung dieses Konflikts im Verzicht auf eine straffe Blutglukosekontrolle mit Inkaufnahme von HbA_{1c}-Werten bis 7,5 % und im Einzelfall noch höheren Werten gesehen.

Eine Monotherapie wird in der Regel in frühen Krankheitsstadien eingesetzt und sollte eine möglichst effiziente HbA_{1c}-Senkung gewährleisten. Dabei sollten die Patienten keinem iatrogenen Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme ausgesetzt sein. Daher wurde bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe in den vergangenen Jahren das Ziel verfolgt, bei guter HbA_{1c}-Senkung solche Risiken zu minimieren. Eine effektive HbA_{1c}-Senkung in frühen Stadien des T2DM ist besonders wirksam im Hinblick auf die Folgekomplikationen („Legacy-Effekt“).

Dulaglutid hat sich als eine Option erwiesen, die eine effektive Blutglukosekontrolle ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko und mit der Möglichkeit einer Gewichtsreduktion erlaubt.

Dulaglutid hat sich in der Monotherapie hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheitsprofil als vergleichbar zu Metformin gezeigt, sodass Dulaglutid in der Monotherapie eine adäquate therapeutische Alternative zu Metformin darstellt.

Kombinationstherapie mit Metformin:

Es besteht ein erheblicher therapeutischer Bedarf in Bezug auf eine Regulierung des Blutglukosespiegels bei Patienten mit T2DM, die zur Vermeidung vaskulärer Folgekomplikationen beitragen kann. Dieser Bedarf ergibt sich vor allem aus dem Konflikt der beiden Behandlungsziele „HbA_{1c}-Senkung“ *versus* „Vermeidung von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme“.

Insbesondere der Einsatz eines Sulfonylharnstoffs in der antidiabetischen Behandlung ist in vielen Fällen mit einer erhöhten Hypoglykämieeigung bzw. einer Gewichtszunahme verbunden, da diese Wirkstoffe unabhängig von den Blutglukosespiegeln die Insulinsekretion stimulieren. Folgerichtig empfiehlt die NVL für z. B. Glibenclamid, aber auch für eine Insulintherapie, eine „maximale Senkung (des HbA_{1c}) in den Bereich von 7 %“. Da nach wie vor der Grundsatz gilt, dass normnahe HbA_{1c}-Werte die bestmögliche Prävention von Folgeerkrankungen darstellt, ist davon auszugehen, dass sich solche relativ erhöhten HbA_{1c}-Zielwerte in Bezug auf eine Progredienz oder das Neuauftreten vaskulärer, insbesondere mikrovaskulärer Folgeerkrankungen nachteilig auswirken.

Die Empfehlung eines relativ breiten HbA_{1c}-Zielkorridors ist somit v. a. der Tatsache geschuldet, dass ein erhöhtes Hypoglykämierisiko einer möglichst normnahen glykämischen Kontrolle entgegenstehen kann.

Mit Dulaglutid als einem Mitglied der Wirkstoffklasse der GLP-1 Rezeptoragonisten lässt sich das therapeutische Angebot für die Patienten mit T2DM erweitern und wesentliche Aspekte des therapeutischen Bedarfs abdecken:

- Regulationsprozesse der Glukosehomöostase werden imitiert, sodass auf verschiedenen pathophysiologischen Ebenen der Erkrankung eingegriffen wird (Modul 2, Modul 3 Abschnitt 3.2.1)
- geringes intrinsisches Hypoglykämierisiko
- positive Effekte auf die Gewichtsentwicklung im Sinne der Vermeidung einer Gewichtszunahme oder evtl. auch einer Gewichtsreduktion.
- flexible Integration der Therapie in den Alltag

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die unter der Therapie mit einem Sulfonylharnstoff theoretisch erreichbare HbA_{1c}-Senkung wird oft von einer erhöhten Rate an Hypoglykämien bzw. einer Gewichtszunahme begleitet, so dass die antidiabetische Wirksamkeit wegen dieser Nebeneffekte bzw. der Angst davor nicht ausgeschöpft wird. In der Kombination von einmal wöchentlich Dulaglutid mit Metformin ließ sich eine bessere HbA_{1c}-Senkung erreichen als unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin. Dies spiegelte sich auch in den höheren Anteilen von Patienten wider, die HbA_{1c}-Werte in einem Bereich $< 7\%$ und $\leq 6,5\%$ erreichten. Die gute HbA_{1c}-Senkung unter Dulaglutid war außerdem verbunden mit einer mittleren Reduktion des Körpergewichtes und mit einem geringeren Anteil von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, während die Patienten unter der ZVT im Mittel an Gewicht zunahmen. In einer Patientenpräferenzstudie zeigte sich, dass die flexible Teilhabe am sozialen Leben sowie die Reduktion des Hypoglykämierisikos und ein günstiger Einfluss auf die Gewichtsentwicklung auch für die Patienten von Bedeutung sind.

Mit Dulaglutid steht somit ein Kombinationspartner für die Erstlinientherapie Metformin zur Verfügung, mit dem sich die antidiabetische Therapie bei nur einmal wöchentlicher Injektion in einem gebrauchsfertigen Einmal-Pen flexibel in den Alltag integrieren lässt. In einer solchen dualen Kombinationstherapie zur verbesserten glykämischen Kontrolle bei gleichzeitig geringem intrinsischem Hypoglykämierisiko kann Dulaglutid einen bedeutenden Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs aus der Sicht von Patienten und behandelnden Ärzten leisten.

Kombinationstherapie mit Metformin und SU:

Dreifach-Kombinationen werden in der NVL bisher zurückhaltend beurteilt, da ein additiver Effekt eher für Nebenwirkungen als für die therapeutische Wirkung gesehen wird. Insbesondere mit den klassischen, insulinotropen Antidiabetika bzw. Insulin kann das Ziel einer Senkung der HbA_{1c}-Werte bei einer gleichzeitig nur geringen Rate hypoglykämisierender und gewichtssteigernder Effekte oft nicht erreicht werden. Auf der Basis dieses „Therapiezielkonflikts“ ergibt sich ein Bedarf an Wirkstoffen, die sich aufgrund komplementärer Wirkmechanismen auch in Dreifachkombinationen sinnvoll einsetzen lassen.

Der Einsatz einer Kombination von drei Wirkstoffen kann dann sinnvoll sein, wenn sich dabei unterschiedliche Wirkmechanismen ergänzen und die Nebenwirkungsprofile sich nicht überlappen. GLP-1 Rezeptoragonisten in Kombination auch mit zwei weiteren oralen Antidiabetika sind in dieser Hinsicht eine optionale weitere Therapiestufe vor Beginn einer Insulintherapie. Dulaglutid erleichtert darüber hinaus durch die nur einmal wöchentliche Injektion im gebrauchsfertigen Pen den Einstieg in die injektale Behandlung.

Dulaglutid führte in der Kombination mit Metformin und SU zu einer signifikant besseren Blutglukosekontrolle bei gleichzeitiger Reduktion des mittleren Körpergewichtes. Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie wurde dabei reduziert.

Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin:

Patienten, die einer Insulintherapie bedürfen, sind nicht nur in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, sondern meistens auch älter und nicht selten multimorbid. Für diese Patienten kann es schwierig sein, Begleiterscheinungen der Therapie, wie Hypoglykämieeigung bzw. Gewichtszunahme, zu kontrollieren bzw. zu vermeiden.

Um das therapeutische Spektrum bei fortgeschrittener Erkrankung sinnvoll zu erweitern, sollten daher Hypoglykämien und Gewichtszunahme vermieden, ohne auf eine HbA_{1c}-Senkung zu verzichten, die einer Insulintherapie mindestens gleichwertig ist. Mit einer Kombination von Dulaglutid und einem Mahlzeiteninsulin (Insulin lispro) ließen sich die genannten Ziele erreichen. Insbesondere erreichten mehr Patienten HbA_{1c}-Werte unterhalb der Zielwerte, ohne nächtliche oder schwere Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme (Modul 4D).

In Bezug auf die Lebensqualität der Patienten ist hervorzuheben, dass neben dem geringeren Hypoglykämierisiko und der Vermeidung einer Gewichtszunahme die Integrierbarkeit der Behandlung in den Alltag eine wichtige Rolle spielt. In einer eigens für Typ 2 Diabetes mellitus durchgeführten Patientenpräferenzstudie erwiesen sich Häufigkeit und Zeitpunkte als der Therapie-Applikation als wesentliches Attribut für die Befragten in Bezug auf eine injektale Therapieoption. Aus der Sicht der Patienten ergibt sich damit ein erheblicher therapeutischer Bedarf hinsichtlich der Reduktion der Komplexität eines Therapieregimes. Zusätzlich wurden der Reduktion von Hypoglykämien und eine mögliche Gewichtsabnahme als wichtige Attribute von den Befragten identifiziert.

Mit Dulaglutid lässt sich eine solche Verminderung der Injektionshäufigkeit bei gleichzeitig geringem intrinsischen Hypoglykämierisiko und einer verbesserten glykämischen Kontrolle erreichen, sodass Dulaglutid einen bedeutenden Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs aus der Sicht von Patienten und behandelnden Ärzten leisten kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-15 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie	522.500
B	Kombinationstherapie mit Metformin	634.600
C	Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff	62.400
D	Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin	450.000 - 650.000

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-16 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine verbesserte Blutglukosekontrolle erreicht werden soll und für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist und durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutglukosekontrolle erreicht werden kann.	gering/keiner*	522.500

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patienten- gruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Kombinationstherapie mit Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine verbesserte Blutglukose- kontrolle in Kombination mit Metformin erreicht werden soll, wenn durch Metformin allein zusammen mit Diät und Bewe- gung keine angemessene Blut- glukosekontrolle erreicht wer- den kann.	gering	634.600
C	Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine verbesserte Blutglukose- kontrolle in Kombination mit Metformin und Sulfonylharn- stoff erreicht werden soll, wenn durch die Kombination oraler Antidiabetika zusammen mit Diät und Bewegung keine an- gemessene Blutglukosekontrolle erreicht werden kann.	gering	62.400
D	Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metfor- min	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine verbesserte Blutglukose- kontrolle in Kombination mit einem Insulin mit oder ohne Metformin erreicht werden soll, wenn andere antiglykämische Therapien zusammen mit Diät und Bewegung keine angemes- sene Blutglukosekontrolle errei- chen und eine intensivierete Therapie erforderlich ist.	beträchtlich	450.000 - 650.0 00
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>* Es wird ein Zusatznutzen gegenüber der Studienvergleichstherapie beansprucht./Es wird kein Zusatznutzen gegenüber der ZVT (SU) beansprucht.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodie- die- rung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie	Dulaglutid**	2.045,16	1.068.596.100
		Gesamt**	2.045,16	1.068.596.100
B	Kombinationstherapie mit Metformin	Dulaglutid**	2.045,16	1.297.858.536
		Dulaglutid***	1.965,17	1.247.096.882
		Metformin	29,48 - 88,45	18.708.008 - 56.130.370
		Gesamt**	2.074,64 - 2.133,61	1.316.566.544 - 1.353.988.906
		Gesamt***	1.994,65 - 2.053,62	1.265.804.890 - 1.303.227.252
C	Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Dulaglutid**	2.045,16	127.617.984
		Dulaglutid***	1.965,17	122.626.608
		Metformin	29,48 - 88,45	1.839.552 - 5.519.280
		Glibenclamid*	90,49	5.646.576
		Glimepirid	29,44 - 130,51	1.837.056 - 8.143.824
		Gesamt** (Glibenclamid)	2.165,13 - 2.224,10	135.104.112 - 138.783.840
		Gesamt*** (Glibenclamid)	2.085,14 - 2.144,11	130.112.736 - 133.792.464
		Gesamt** (Glimepirid)	2.104,08 - 2.264,12	131.294.592 - 141.281.088
Gesamt*** (Glimepirid)	2.024,09 - 2.184,13	126.303.216 - 136.289.712		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D	Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin	Dulaglutid**	2.045,16	1.329.354.000
		Dulaglutid***	1.965,17	1.277.360.500
		Insulin (schnell wirkend)	201,64 - 403,29	131.066.000 - 262.138.500
		Metformin	29,48 - 88,45	19.162.000 - 57.492.500
		Blutzuckerteststreifen	131,04 - 393,11	85.176.000 - 255.521.500
		Lanzetten	6,94 - 20,81	4.511.000 - 13.526.500
		Gesamt**	2.414,26 - 2.950,82	1.569.269.000 - 1.918.033.000
Gesamt***	2.334,27 - 2.870,83	1.517.275.500 - 1.866.039.500		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
* Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg.				
**bezogen auf PZN 10921534				
***bezogen auf PZN 10921557				

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Gesamt** (Glibenclamid*)	4.089.535.756 - 4.479.401.846
Gesamt*** (Glibenclamid*)	2.913.193.126 - 3.303.059.216
Gesamt** (Glimepirid)	4.085.726.236 - 4.481.899.094
Gesamt*** (Glimepirid)	2.909.383.606 - 3.305.556.464
*Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg.	
**bezogen auf PZN 10921534	
***bezogen auf PZN 10921557	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine verbesserte Blutglukosekontrolle erreicht werden soll und für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist und durch Diät und Bewegung alleine keine angemessene Blutglukosekontrolle erreicht werden kann.	2.045,16**	1.068.596.100**
B	Kombinationstherapie mit Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine verbesserte Blutglukosekontrolle in Kombination mit Metformin erreicht werden soll, wenn durch Metformin alleine zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutglukosekontrolle erreicht werden kann.	2.074,64 - 2.133,61**	1.316.566.544 - 1.353.988.906**
			1.994,65 - 2.053,62***	1.265.804.890 - 1.303.227.252***
C	Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine verbesserte Blutglukosekontrolle in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff erreicht werden soll, wenn durch die Kombination von oralen Antidiabetika zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutglukosekontrolle erreicht werden kann.	2.165,13 - 2.224,10** (SU: Glibenclamid)	135.104.112 - 138.783.840**
			2.085,14 - 2.144,11*** (SU: Glibenclamid)	130.112.736 - 133.792.464***
			2.104,08 - 2.264,12** (SU: Glimepirid)	131.294.592 - 141.281.088**
			2.024,09 - 2.184,13*** (SU: Glimepirid)	126.303.216 - 136.289.712***

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D	Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine verbesserte Blutglukosekontrolle in Kombination mit einem Insulin mit oder ohne Metformin erreicht werden soll, wenn andere antiglykämische Therapien zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutglukosekontrolle erreichen und eine intensiviertere Therapie erforderlich ist.	2.414,26 - 2.950,82**	1.569.269.000 - 1.918.033.000**
			2.334,27 - 2.870,83***	1.517.275.500 - 1.866.039.500***
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. SU: Sulfonylharnstoff. * Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg. **bezogen auf PZN 10921534 ***bezogen auf PZN 10921557</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-20 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-19.

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Gesamt** (Glibenclamid*)	4.089.535.756,00 - 4.479.401.846
Gesamt*** (Glibenclamid*)	2.913.193.126 - 3.303.059.216
Gesamt** (Glimepirid)	4.085.726.236 - 4.481.899.094
Gesamt*** (Glimepirid)	2.909.383.606 - 3.305.556.464
<p>*Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg. **bezogen auf PZN 10921534 ***bezogen auf PZN 10921557</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-21 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Monotherapie	Monotherapie (SU: Glibenclamid)	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine verbesserte Blutglukosekontrolle erreicht werden soll und für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist und durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutglukosekontrolle erreicht werden kann.	90,49	47.281.025
		(SU: Glimepirid)		29,44 - 130,51	15.382.400 - 68.191.475
B	Kombinations-therapie mit Metformin	Kombinations-therapie mit Metformin (Metformin plus SU: Glibenclamid)	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine verbesserte Blutglukosekontrolle in Kombination mit Metformin erreicht werden soll, wenn durch Metformin alleine zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutglukosekontrolle erreicht werden kann.	119,97 - 178,94	76.132.962 - 113.555.324
		(Metformin plus SU: Glimepirid)		58,92 - 218,96	37.390.632 - 138.952.016

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
C	Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (Metformin plus Humaninsulin)	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine verbesserte Blutglukosekontrolle in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff erreicht werden soll, wenn durch die Kombination von oralen Antidiabetika zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutglukosekontrolle erreicht werden kann.	570,75 - 1.308,94 (lang wirkend, NPH-Insulin)	2.3031.840 - 56.513.184
D	Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin	Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin (Metformin plus Humaninsulin)	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine verbesserte Blutglukosekontrolle in Kombination mit einem Insulin mit oder ohne Metformin erreicht werden soll, wenn andere antiglykämische Therapien zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutglukosekontrolle erreichen und eine intensiviertere Therapie erforderlich ist.	570,74 - 1.308,95 (lang wirkend, NPH-Insulin + schnell wirkend)	370.981.000 - 850.817.500
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. SU: Sulfonylharnstoff.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten für alle Anwendungsgebiete 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 Fachinformation 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 Fachinformation zu Dulaglutid gibt folgende Hinweise:

Dosierung

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

Kombinationstherapien (Anwendungsgebiete B-D): Die empfohlene Dosis beträgt 1,5 mg einmal wöchentlich.

Bei möglicherweise gefährdeten Personen, wie Patienten ab 75 Jahren, kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden.

Wird Dulaglutid zu einer bestehenden Metformin- oder Pioglitazon-Therapie hinzugefügt, kann die bisherige Dosierung von Metformin und/oder Pioglitazon beibehalten werden. Wenn es zu einer bestehenden Therapie mit SU oder prandialem Insulin hinzugefügt wird, kann eine Reduktion der SU- oder Insulindosis in Betracht gezogen werden, um das Hypoglykämierisiko zu senken.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Anwendung von Dulaglutid erfordert keine Blutglukoseselbstkontrolle durch den Patienten. Allerdings kann eine Eigenkontrolle durch den Patienten notwendig werden, um die Dosis des SU oder des prandialen Insulins anzupassen.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter erforderlich. Bei Patienten ab 75 Jahren ist die klinische Erfahrung allerdings sehr begrenzt, bei diesen Patienten kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich. Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate*) < 30 mL/min/1,73 m²) oder einer terminalen Niereninsuffizienz. Die Anwendung von Dulaglutid wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Dulaglutid bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Dulaglutid 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. Falls eine Dosis versäumt wurde, sollte die Gabe so schnell wie möglich nachgeholt werden, vorausgesetzt dass die nächste reguläre Gabe nicht weniger als drei Tage (72 Stunden) später vorgesehen ist. Falls eine Dosis versäumt wurde und weniger als drei Tage bis zur nächsten regulären Gabe verbleiben, sollte die versäumte Dosis ausgelassen und die nächste Dosis zum nächsten vorgesehenen Termin verabreicht werden. In beiden Fällen können die Patienten anschließend mit der regelmäßigen, einmal wöchentlichen Gabe fortfahren. Wenn nötig, kann der Tag der wöchentlichen Gabe gewechselt werden, sofern die letzte Dosis mindestens drei Tage (72 Stunden) zurückliegt.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dulaglutid darf nicht bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Dieses Arzneimittel beinhaltet weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1,5 mg Dosis, d. h. im Wesentlichen „Natrium-frei“.

Schwere gastrointestinale Erkrankungen

Der Einsatz von GLP-1 Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein. Dulaglutid wurde bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, einschließlich schwerer Gastroparese, nicht untersucht, und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Pankreatitis

Der Einsatz von GLP-1 Rezeptoragonisten wurde mit dem Risiko einer akuten Pankreatitis assoziiert. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis aufgeklärt werden: anhaltende, schwere Bauchschmerzen. Besteht Verdacht auf Pankreatitis, müssen Dulaglutid und andere möglicherweise verdächtige Arzneimittel abgesetzt werden. Ist die Diagnose der Pankreatitis bestätigt worden, darf die Behandlung mit Dulaglutid nicht wieder aufgenommen werden. Dulaglutid wurde bei Patienten mit einer Vorerkrankungsgeschichte mit Pankreatitis nicht untersucht, und sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Hypoglykämie

Patienten, die Dulaglutid in Kombination mit einem SU oder einem prandialen Insulin erhalten, könnten ein erhöhtes Hypoglykämierisiko haben. Dieses Hypoglykämierisiko kann durch eine Dosisreduktion des SU oder des Insulins verringert werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es gibt nur begrenzte therapeutische Erfahrungen bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung ($\text{GFR} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Dulaglutid sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Nicht untersuchte Kombinationen

Dulaglutid wurde in der Kombination mit SU allein, Basalinsulin, DPP-4-Inhibitoren oder Natrium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2)-Inhibitoren nicht untersucht.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dulaglutid verursacht eine verzögerte Magenentleerung und hat damit potentiell Auswirkungen auf die Absorption von oral gegebener Begleitmedikation. Dulaglutid sollte bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, bei denen eine rasche gastrointestinale Absorption erwünscht ist, mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei einigen Produkten mit verzögerter Freisetzung kann die Verlängerung der Freisetzung durch die längere Verbleibdauer im Magen zu einer leichten Erhöhung der Exposition führen.

Paracetamol

Nach der ersten Gabe von 1 und 3 mg Dulaglutid wurde der C_{\max} -Wert (Spitzenplasmaspiegel) von Paracetamol um 36 % bzw. 50 % reduziert und der mediane t_{\max} -Wert (Zeitpunkt des Auftretens des Spitzenplasmaspiegels) verzögerte sich um 3 bzw. 4 Stunden. Nach gleichzeitiger Gabe von bis zu 3 mg Dulaglutid im *Steady State*, gab es keine statistisch signifikanten Änderungen bzgl. AUC (*Area under the Curve*)₍₀₋₁₂₎, C_{\max} , t_{\max} von Paracetamol. Eine Dosisanpassung von Paracetamol ist nicht notwendig, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Atorvastatin

Eine gleichzeitige Verabreichung von Dulaglutid und Atorvastatin resultierte in einer Abnahme von bis zu 70 % beim C_{\max} und 21 % beim $AUC_{(0-\infty)}$ von Atorvastatin und seinem Hauptmetaboliten o-Hydroxyatorvastatin. Der mittlere $t_{1/2}$ -Wert (Halbwertszeit) von Atorvastatin und o-Hydroxyatorvastatin war nach einer Gabe Dulaglutid um 17 % bzw. 41 % erhöht. Diese Beobachtung ist klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Atorvastatin ist nicht notwendig, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Digoxin

Nach Kombinationsgabe von Digoxin im *Steady State* und zwei aufeinander folgenden Dulaglutid-Injektionen waren Gesamt-Bioverfügbarkeit ($AUC\tau$) und t_{\max} von Digoxin unverändert; C_{\max} war um bis zu 22 % reduziert. Es ist nicht zu erwarten, dass diese Änderung klinische Konsequenzen hat. Eine Dosisanpassung von Digoxin ist nicht erforderlich, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Antihypertensiva

Die Kombination von mehreren Dulaglutid-Injektionen mit Lisinopril im *Steady State* verursachte keine klinisch relevanten Änderungen von AUC oder C_{\max} des Lisinopriels. Statistisch signifikante Verzögerungen der Lisinopril t_{\max} von etwa 1 Stunde wurden an den Tagen 3 und 24 der Studie beobachtet. Als Dulaglutid und Metoprolol zusammen als Einzeldosen verabreicht wurden, erhöhten sich AUC und C_{\max} von Metoprolol jeweils um 19 % und 32 %. t_{\max} von Metoprolol wurde um 1 Stunde verzögert, diese Änderung war statistisch nicht signifikant; daher ist eine Dosisanpassung von Lisinopril oder Metoprolol nicht erforderlich, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Warfarin

Nach Dulaglutidgabe bleibt die Bioverfügbarkeit von S-/R-Warfarin sowie C_{\max} von R-Warfarin unverändert, C_{\max} von S-Warfarin nimmt um 22 % ab. AUC_{INR} reduzierte sich um 2 %, dies ist wahrscheinlich nicht klinisch signifikant. Es gab keine Auswirkungen auf die maximale *Internal Normalised Ratio Response* (INR_{\max}). Die *International Normalised Ratio Response Zeit* ($t_{\text{INR}_{\max}}$) war um 6 Stunden verzögert, konsistent mit den Verzögerungen für t_{\max} von ca. 4 bzw. 6 Stunden für S- bzw. R-Warfarin. Diese Änderungen waren klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Warfarin ist nicht erforderlich, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Orale Kontrazeptiva

Die Verabreichung von Dulaglutid zusammen mit oralen Kontrazeptiva (Norgestimat 0,18 mg/Ethinylestradiol 0,025 mg) beeinflusste die Gesamtbioverfügbarkeit von Norelgestromin und Ethinylestradiol nicht. Eine statistisch signifikante Verringerung von C_{\max} in Höhe von 26 % bzw. 13 % und eine Verzögerung von t_{\max} von 2 bzw. 0,30 Stunden wurden für Norelgestromin bzw. Ethinylestradiol beobachtet. Diese Beobachtungen sind klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva ist nicht erforderlich, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Metformin

Nach der Kombination mehrerer Dulaglutid-Injektionen mit Metformin (Zubereitung mit sofortiger Freisetzung) im *Steady State* stieg die Gesamtbioverfügbarkeit (AUC_{τ}) von Metformin um bis zu 15 % und C_{\max} reduzierte sich um bis zu 12 %, ohne dass sich t_{\max} veränderte. Diese Änderung war konsistent mit der durch Dulaglutid bedingten Verzögerung der Magenentleerung und innerhalb der pharmakokinetischen Variabilität von Metformin und daher klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Metformin-Zubereitungen mit sofortiger Freisetzung wird nicht empfohlen, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Sitagliptin

Die Bioverfügbarkeit von Sitagliptin blieb unverändert, wenn es zusammen mit einer Einzelinjektion von Dulaglutid gegeben wurde. Nach gemeinsamer Gabe zusammen mit zwei aufeinander folgenden Injektionen von Dulaglutid, verringerte sich $AUC_{(0-\tau)}$ und C_{\max} von Sitagliptin um 7,4 % bzw. 23,1 %. t_{\max} von Sitagliptin verzögerte sich um etwa eine halbe Stunde nach gemeinsamer Gabe mit Dulaglutid im Vergleich zu alleiniger Gabe von Sitagliptin.

Sitagliptin kann über einen 24-stündigen Zeitraum eine bis zu 80 %ige Hemmung von DPP-4 verursachen. Die gleichzeitige Gabe von Dulaglutid und Sitagliptin erhöhte Bioverfügbarkeit und C_{\max} von Dulaglutid um etwa 38 % bzw. 27 %, die mediane t_{\max} verzögerte sich um etwa 24 Stunden. Daher besitzt Dulaglutid einen hohen Schutz gegen DPP-4-Inaktivierung. Die erhöhte Bioverfügbarkeit kann die Wirkung von Dulaglutid auf Blutzuckerspiegel erhöhen.

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur eine begrenzte Menge von Daten über die Anwendung von Dulaglutid bei schwangeren Frauen. Tierstudien haben Reproduktionstoxizität gezeigt. Daher wird die Anwendung von Dulaglutid während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dulaglutid in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind kann nicht ausgeschlossen werden. Dulaglutid darf von stillenden Müttern nicht angewendet werden.

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dulaglutid hat vernachlässigbare Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn es in Kombination mit einem SU oder einem prandialen Insulin gegeben wird, sollten Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen.