

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Albiglutid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2014 übermittelt.

Fragestellung

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

Monotherapie

Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird.

Kombinationstherapie

In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Die Bewertung wird unterteilt nach 4 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Albiglutid

Fragestellung	Indikation ^a	Fragestellung des pU ^b	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird	Modul A Monotherapie mit Albiglutid	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
B	Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn zusammen mit Diät und Bewegung dieses den Blutzucker nicht ausreichend senkt	Modul B Albiglutid + Metformin	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)</i>
C	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn zusammen mit Diät und Bewegung diese den Blutzucker nicht ausreichend senken	Modul C Albiglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)</i>
D	Kombination mit Insulin ^c (mit oder ohne orale Antidiabetika)	Modul D Albiglutid + Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika	Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)</i>
<p>a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA b: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU c: Gemäß Fachinformation ist nur die Kombination mit Basalinsulin, nicht aber mit anderen Arten der Insulintherapie zugelassen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Dabei werden für die Fragestellungen B bis D abweichend vom pU jeweils die gesamte Indikation und nicht nur bestimmte Kombinationen von Albiglutid innerhalb der jeweiligen Indikation betrachtet.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis direkt vergleichender randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen.

Ergebnisse

Fragestellung A: Albiglutid-Monotherapie

Für die Fragestellung A legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Albiglutid in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) nicht belegt.

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

In die Bewertung ging die Studie GLP 112753 (HARMONY 3, im Folgenden HARMONY 3 genannt) ein. In der Studie wird Albiglutid + Metformin mit Glimepirid + Metformin verglichen.

Bei der Studie HARMONY 3 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie mit einer Behandlungsphase von insgesamt 156 Wochen. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosierung von ≥ 1500 mg (oder maximal tolerierbarer Dosierung < 1500 mg / Tag) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Wert zur letzten Visite in der Run-in- / Stabilisierungsphase zwischen 7 % und 10 %).

Die Studie umfasste eine 2-wöchige Screeningphase, eine 4-wöchige Run-in- / Stabilisierungsphase, eine doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase von 156 Wochen sowie eine Nachbeobachtung von 8 Wochen. Eine Interimsanalyse war per Protokoll geplant, nachdem alle Patienten Woche 104 erreicht hatten.

Therapieregime und Glimepirid-Dosierung

Die Patienten erhielten in den für die Bewertung relevanten Armen als Studienbehandlungen nach der Randomisierung entweder:

- täglich Metformin (≥ 1500 mg) in bisheriger Dosierung + 1-mal wöchentlich 30 mg Albiglutid subkutan

oder

- täglich Metformin (≥ 1500 mg) in bisheriger Dosierung + täglich Glimepirid 2 mg

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich ein Placebo des jeweils anderen Arzneimittels. Bei Bedarf konnte ab Woche 4 nach Randomisierung jeweils eine maskierte Dosisanpassung von 30 mg auf 50 mg Albiglutid beziehungsweise von 2 mg auf 4 mg Glimepirid erfolgen. Die Kriterien für die Dosiserhöhung waren in beiden Behandlungsarmen identisch.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Studie HARMONY 3 wurde auf Studienebene wie auch für die meisten Endpunkte als niedrig eingestuft. Die Endpunkte schwere Hypoglykämien und symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl und ≤ 54 mg/dl) wurden abweichend vom pU aufgrund der Anwendung von Glimperid in der Studie HARMONY 3 als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Laut Zulassung von Glimperid sind eine niedrige Anfangsdosierung und eine schrittweise Erhöhung, in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung, bis zur maximalen Tagesdosis von 6 mg vorgesehen. Die oben beschriebene Anwendung von Glimperid in der Studie HARMONY 3 liegt zwar innerhalb der Vorgaben der Zulassung. Mit den in der Studie eingesetzten Dosierungen standen den Studienärzten die Dosierungen 1 mg, 3 mg, 5 mg und 6 mg jedoch nicht zur Verfügung. Dies hatte zur Folge, dass weder die niedrigste Anfangsdosis von 1 mg noch Titrationsschritte von 1 mg durchgeführt werden konnten. Dies kann Auswirkungen auf die Behandlungseffekte, insbesondere bei Hypoglykämien, haben. Bei der Betrachtung der zeitlichen Verläufe der Hypoglykämien und des HbA1c-Wertes zeigte sich eine deutliche Häufung der Hypoglykämien im Glimperidarm zu Studienbeginn und im weiteren Studienverlauf im Vergleich zu Albiglutid bei gleichzeitig nahezu identischem Rückgang des HbA1c-Wertes (bis ca. 24 Wochen). Im weiteren Verlauf zeigte sich sogar eine stärkere Senkung des HbA1c-Wertes durch Albiglutid. Daher ist zwar nicht anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen den hypoglykämischen Ereignissen beider Studienarme allein durch die beschriebene Glimperid-Anwendung erklärt werden können. Dennoch ist ein Einfluss auf die Ergebnisse nicht auszuschließen. Daher wurde für die Endpunkte zu Hypoglykämien in der Studie HARMONY 3 von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Generelle Anmerkung zur Darstellung der Ergebnisse und Auswertungsarten

Für die in der Bewertung eingeschlossenen Endpunkte lagen teilweise Auswertungen zu mehreren Zeiträumen (alle Patienten haben mindestens Woche 104 erreicht, gesamter Beobachtungszeitraum von 164 Wochen) vor. Für die vorliegende Bewertung wurde für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum herangezogen, sodass für die meisten Endpunkte abweichend zu den dargestellten Ergebnissen im Dossier des pU, Auswertungen zum Zeitpunkt 164 Wochen in die Bewertung eingingen.

Mortalität

Bei den Todesfällen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimperid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt.

Morbidität

- Schlaganfälle (alle, adjudiziert) und Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert)

Bei den Schlaganfällen zeigte sich für beide Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin im

Vergleich zu Glimperid + Metformin ist daher für die beiden Endpunkte zu Schlaganfällen nicht belegt.

- kardiale Morbidität

Für den Endpunkt kardiale Morbidität ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimperid + Metformin ist für die kardiale Morbidität nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie HARMONY 3 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

- SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimperid + Metformin ist damit nicht belegt.

- schwere Hypoglykämien

Bei schweren Hypoglykämien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimperid + Metformin ist damit nicht belegt.

- bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl und Blutzucker ≤ 54 mg/dl)

Unter Albiglutid + Metformin traten statistisch signifikant weniger symptomatische Hypoglykämien auf (sowohl bestätigt durch einen Blutzucker von ≤ 70 mg/dl als auch durch einen Blutzucker von ≤ 54 mg/dl) als unter Glimperid + Metformin.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für den Endpunkt der symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl und ≤ 54 mg/dl) insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimperid + Metformin.

- Reaktionen an der Injektionsstelle

Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die bis Woche 164 mindestens eine Reaktion an der Injektionsstelle erlitten hatten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Albiglutid + Metformin.

Da die Patienten im Vergleichsarm Placeboinjektionen erhalten haben, stellen die vorliegenden Ergebnisse den substanzspezifischen Unterschied – Injektion mit Albiglutid versus Injektion mit Placebo – dar. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die zweckmäßige

Vergleichstherapie Glimperid oral angewendet wird. Damit ist aufgrund der Darreichungsform davon auszugehen, dass unter der Anwendung von Glimperid gar keine Ereignisse für diesen Endpunkt auftreten können. Somit ist der beobachtete Effekt (substanzspezifischer Unterschied) hinsichtlich Reaktionen an der Injektionsstelle bezogen auf die vorliegende Fragestellung (Bewertung der substanzspezifischen Effekte plus des Schadens durch die Injektion selbst) unterschätzt. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist dies jedoch ohne Konsequenz, da die Größe des Effekts bereits zum für die Endpunktkategorie der nicht schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen höchsten Ausmaß (beträchtlich) führt.

Fragestellung C: Albiglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln

Für die Fragestellung C legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Albiglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin + Humaninsulin) nicht belegt.

Fragestellung D: Albiglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

Für die Fragestellung D legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Albiglutid + Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin + Humaninsulin) nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung A: Albiglutid-Monotherapie

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Albiglutid in der Monotherapie im Vergleich zu der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimperid]). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Fragestellungen B: Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)

In der Gesamtschau verbleiben ein positiver Effekt und ein negativer Effekt, jeweils in der gleichen Endpunktkategorie (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen). Ein positiver Effekt zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für bestätigte, symptomatische Hypoglykämien mit einem Anhaltspunkt für

einen geringeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich). Ein negativer Effekt liegt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkung für Reaktionen an der Injektionsstelle mit einem Hinweis auf einen größeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich) vor. Für Nebenwirkungen liegen somit widerstrebende Aussagen vor. Obwohl hier jeweils Effekte gleichen Ausmaßes gegenüberstehen, kann der Nachteil bei den Reaktionen an der Injektionsstelle in der Abwägung den Vorteil bei den bestätigten, symptomatischen Hypoglykämien nicht vollständig aufheben. Dennoch führt er zu einer Abschwächung des Ausmaßes, sodass sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin ergibt.

Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen liegen keine ausreichenden Daten vor. Dies führt zu einer zusätzlichen Unsicherheit.

Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Albiglutid + Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Darüber hinaus ist für die Zweifachkombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln als Metformin und Insulin der Zusatznutzen nicht belegt. Der pU legt für andere Kombinationen keine Daten vor.

Fragestellung C: Albiglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Albiglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin + Humaninsulin). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

Fragestellung D: Albiglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Albiglutid in der Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin + Humaninsulin). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

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

Tabelle 3: Albiglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Albiglutid + Metformin Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin), wenn zusammen mit Diät und Bewegung dieses den Blutzucker nicht ausreichend senkt	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid^a) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: gering Zusatznutzen nicht belegt
C	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn zusammen mit Diät und Bewegung diese den Blutzucker nicht ausreichend senken	Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)	Zusatznutzen nicht belegt
D	Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)	Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Der pU wählt keine Alternative aus, legt aber eine Studie gegenüber Glimepirid vor. Damit entspricht Glimepirid der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist fett dargestellt. pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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