

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dulaglutid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.02.2015 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Je nach Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Wirkstoffen ergeben sich 4 verschiedene Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Dulaglutid

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Fragestellung des pU	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist	Modul 4 A Dulaglutid als Monotherapie	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
B	Zweifachkombinationstherapie mit einem OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Modul 4 B Dulaglutid + Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i>
C	Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	Modul 4 C Dulaglutid + Metformin + Glimepirid	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>
D	Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Modul 4 D Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>
a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Abweichend vom pU, der für die Fragestellungen B bis D jeweils nur einen Teil der möglichen Kombinationen betrachtet, wird die Bewertung für die jeweilige gesamte Indikation durchgeführt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden RCT mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## **Ergebnisse**

### **Fragestellung A: Dulaglutid-Monotherapie**

Für die Fragestellung A legt der pU keine relevanten Daten vor. Es ergibt sich somit kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

### **Fragestellung B: Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem OAD**

#### ***Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin***

Es wurden keine direkt vergleichenden Studien für diese Fragestellung identifiziert.

In die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Metformin geht der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und HARMONY 3 ein. 3 weitere vom pU vorgelegte indirekte Vergleiche sind für die Bewertung nicht geeignet, insbesondere wegen unvollständiger Daten und fehlender Ähnlichkeit zwischen den Studienpopulationen.

#### ***Studiendesign und Therapieregime (AWARD-5)***

Bei der Studie AWARD-5 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie (Phase II/III) zum Vergleich von Dulaglutid und Sitagliptin (jeweils mit Metformin), die in 2 Stadien unterteilt war. Stadium 1 diente im Sinne einer Dosisfindungsstudie dazu, aus 7 Dulaglutid-Dosierungen die 2 Dosierungen auszuwählen, deren Wirksamkeit in Stadium 2 weiter untersucht werden sollte. Dies waren die beiden Dosierungen 0,75 und 1,5 mg Dulaglutid/Woche. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur der 1,5 mg Dulaglutid- sowie der Sitagliptinarm der Studie relevant (304 bzw. 315 Patienten).

Die Studie umfasste eine bis zu 11-wöchige Einleitungsphase, eine 104-wöchige Behandlungsphase (Stadium 1 und 2) und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase.

Eingeschlossen wurden Patienten, die Metformin oder ein anderes orales Antidiabetikum (OAD) in der Monotherapie oder eine Kombinationstherapie von Metformin mit anderen OAD erhalten hatten, sowie Patienten ohne Vorbehandlung. Die Mehrheit der Patienten erhielt bei Studieneinschluss Metformin als Mono- oder Zweifachkombination (88,2 % bzw. 86,3 % der Patienten im Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm).

Die Patienten erhielten fixe Dulaglutid- bzw. Sitagliptin-Dosierungen (zusätzlich zu  $\geq 1500$  mg Metformin/Tag). Eine bedarfsabhängige Eskalation der Studienmedikation war nicht vorgesehen.

#### *Studiendesign und Therapieregime (HARMONY 3)*

Die Studie HARMONY 3 ist eine randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosierung von  $\geq 1500$  mg/Tag (oder einer maximal tolerierbaren Dosierung  $< 1500$  mg/Tag) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Wert bei der letzten Visite in der Stabilisierungsphase zwischen 7 % und 10 %). In der Studie wurden 4 Behandlungsarme untersucht: Albiglutid, Glimепirid, Sitagliptin und Placebo (jeweils mit Metformin). Für die vorliegende Nutzenbewertung sind der Glimепirid- und der Sitagliptinarm relevant (317 bzw. 313 Patienten). Alle Patienten erhielten zusätzlich  $\geq 1500$  mg/Tag Metformin.

Die Studie bestand aus einer 4-wöchigen Stabilisierungsphase, einer Behandlungsphase von 156 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von 8 Wochen. Eine Interimsanalyse war per Protokoll geplant, nachdem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht haben.

Während die Sitagliptin-Dosierung in der Studie fix war, konnte die Glimепirid-Dosierung von 2 mg/Tag auf 4 mg/Tag erhöht werden. Die Dosierungsmöglichkeiten von 1 mg, 3 mg, 5 mg und 6 mg standen nicht zur Verfügung. Es bleibt also eine Unsicherheit hinsichtlich des Einflusses des Glimепirid-Therapieregimes. Die Ergebnisse der Studie HARMONY 3 werden dennoch, auch aufgrund vergleichbarer HbA1c-Verläufe im Glimепirid- und Sitagliptinarm, als interpretierbar angesehen und für den indirekten Vergleich herangezogen.

#### *Ähnlichkeit der Studien AWARD-5 und HARMONY 3*

Die Studienpopulationen sind sowohl zwischen den beiden Studien als auch zwischen den einzelnen Armen der jeweiligen Studien vergleichbar.

Auch der Brückenkompator (Sitagliptin + Metformin) ist für die vorliegenden Studien ausreichend ähnlich. So waren zum einen die Dosisvorgaben in beiden Studien identisch, zum anderen war auch die Senkung des HbA1c-Wertes in den Sitagliptinarmen beider Studien vergleichbar.

Insgesamt werden die beiden Studien AWARD-5 und HARMONY 3 als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen.

#### *Verzerrungspotenzial*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft. Für die Studie AWARD-5 wurde auch das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte als niedrig bewertet. Für die Studie HARMONY 3 wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte

als niedrig eingestuft, mit Ausnahme der schweren und symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien, die aufgrund der Unsicherheiten zum Einsatz von Glimperid in der Studie als potenziell hoch verzerrt eingestuft wurden.

#### *Generelle Anmerkung zur Darstellung der Ergebnisse und Auswertungsarten*

In der Studie AWARD-5 war im Gegensatz zur Studie HARMONY 3 eine Notfallmedikation nicht erlaubt. Es werden daher für die Studie HARMONY 3, wo vorhanden, die Auswertungen bis zur Notfallmedikation für den indirekten Vergleich herangezogen. Dies trifft auf die Hypoglykämie-Endpunkte und die Endpunkte Diarrhö und Übelkeit zu.

Da es sich in der Fragestellung B um einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher mit nur je einer Studie handelt und kein direkter Vergleich vorliegt, ist eine Überprüfung der Homogenität bzw. Konsistenz nicht möglich. Aus den vorliegenden Daten werden daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet.

#### *Mortalität*

##### ▪ Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### *Morbidität*

Zum Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität sowie weiteren mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen lagen keine ausreichenden Daten vor.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen für den indirekten Vergleich keine relevanten Daten vor.

#### *Nebenwirkungen*

##### ▪ SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigten sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid), ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

- Schwere Hypoglykämien

In beiden Studien traten in den relevanten Behandlungsarmen keine schweren Hypoglykämien auf. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq 54$  mg/dl; Blutzucker  $\leq 70$  mg/dl)

Es lagen lediglich Analysen zu Hypoglykämien mit dem Blutzuckergrenzwert  $\leq 70$  mg/dl vor, Analysen zum Grenzwert  $\leq 54$  mg/dl fehlen.

Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckergrenzwert  $\leq 70$  mg/dl zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin. Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen

Für die Endpunkte Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dulaglutid + Metformin im Vergleich mit Glimepirid + Metformin. Hieraus ergeben sich Anhaltspunkte für einen größeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

- Pankreatitis

Bei keinem Patienten in den beiden relevanten Behandlungsarmen trat eine bestätigte Pankreatitis auf. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- Reaktionen an der Injektionsstelle

Für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen

größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Es ist zu berücksichtigen, dass die Patienten im Glimepiridarm Placeboinjektionen erhalten haben, da die zweckmäßige Vergleichstherapie Glimepirid oral angewendet wird. Aufgrund der Darreichungsform ist davon auszugehen, dass unter Anwendung von Glimepirid gar keine Ereignisse für diesen Endpunkt auftreten können. Hierdurch wird der tatsächliche Unterschied zwischen den Interventionen unterschätzt. Da der Ereignisanteil im Dulaglutidarm mit 1,3 % aber gering ist und zudem unter dem Ereignisanteil in der Glimepiridstudie (7,8 %) liegt, bleibt dies für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

#### ***Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem anderen OAD als Metformin***

Zu Zweifachkombinationen von Dulaglutid mit einem anderen OAD als Metformin legt der pU keine relevanten Studien vor. Somit gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid mit einem anderen OAD als Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

#### **Fragestellung C: Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD**

Für die Fragestellung C legt der pU keine relevanten direkt vergleichenden Studien vor.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da die beiden vom pU eingeschlossenen Studien AWARD-2 und LAPTOP hinsichtlich des Brückenkomparators (Insulin glargin + Metformin + Glimepirid) und der Studienpopulation nicht vergleichbar sind. Die vom pU durchgeführten Sensitivitätsanalysen sind nicht geeignet, um die mangelnde Vergleichbarkeit des Brückenkomparators bzw. der Studienpopulationen der Studien AWARD-2 und LAPTOP aufzuheben. Zudem ist die Eignung der LAPTOP-Studie für den indirekten Vergleich fraglich, da nicht sichergestellt ist, dass die in die LAPTOP-Studie eingeschlossenen Patienten mehrheitlich der Zielpopulation (unzureichende Blutzuckereinstellung unter maximal tolerierbarer Metformindosis) entsprechen.

Es ergibt sich somit kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in der Dreifachkombination mit 2 OAD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).

#### **Fragestellung D: Dulaglutid in Kombination mit Insulin mit oder ohne OAD**

##### ***Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin***

In die Bewertung von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin ging die Studie H9X-MC-GBDD (im Folgenden AWARD-4 genannt) ein.

Bei der Studie AWARD-4 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte Studie mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer optimierten und stabilen Insulindosierung bei einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit einer oralen antidiabetischen Therapie zusammen mit Diät und Bewegung eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen.

Insgesamt wurden 884 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert 3 Behandlungsarmen zugeteilt: Dulaglutid 0,75 mg täglich (293 Patienten), Dulaglutid 1,5 mg täglich (295 Patienten) und Insulin glargin (296 Patienten), jeweils + Insulin lispro mit oder ohne Metformin. Für die vorliegende Nutzenbewertung war von den beiden Dulaglutidarmen ausschließlich der Arm mit einer Dosierung von 1,5 mg/Woche relevant.

Die Studie umfasste nach der Screeningphase 3 Studienphasen: eine 9-wöchige Einleitungsphase, eine 52-wöchige Behandlungsphase und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase.

#### *Therapieregime und Dosisanpassungen*

Bei der AWARD-4 Studie handelt es sich um eine Studie mit einer intensivierten Insulintherapie, mit dem Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung in beiden Behandlungsgruppen.

Im Studienverlauf wurde die Insulintherapie mit Insulin glargin und Insulin lispro nach definierten Algorithmen optimiert. Die Anpassung der Insulin glargin-Dosis erfolgte basierend auf den 3 vorangegangenen Nüchternplasmaglukosewerten, wobei ein Zielwert zwischen 71 und 99 mg/dl angestrebt wurde. Die Anpassungen der Insulin lispro-Dosis für die Gabe vor dem Frühstück, dem Mittagessen und dem Abendessen erfolgte (für alle Behandlungsgruppen gleich) ebenfalls nach einem präspezifizierten Algorithmus, auf Basis der 3 letzten Nüchternplasmaglukosewerte vor dem Mittagessen, dem Abendessen und vor dem Zubettgehen. Die Zielwerte lagen hierbei zwischen 71 und 100 mg/dl (vor dem Mittagessen, dem Abendessen) bzw. zwischen 71 und 130 mg/dl (vor dem Zubettgehen).

#### *Verzerrungspotenzial*

Das Verzerrungspotenzial der Studie AWARD-4 wurde auf Studienebene als niedrig beurteilt. Mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtmortalität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurde das Verzerrungspotenzial der Endpunkte aufgrund der subjektiven Komponente bei offenem Studiendesign als hoch eingeschätzt.

#### *Generelle Anmerkung zur Darstellung der Ergebnisse und Auswertungsarten*

Für die in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte lagen teilweise Auswertungen zu mehreren Zeiträumen vor. Für die vorliegende Bewertung wurde für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum (auch nach Gabe der Notfallmedikation) herangezogen, sodass für die meisten Endpunkte Auswertungen zum Zeitpunkt 52 Wochen in die Bewertung eingehen.

### *Mortalität*

- Gesamtmortalität

Bei den Todesfällen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

### *Morbidität*

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- Mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen

Zum Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität sowie weiteren mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen lagen keine verwertbaren Daten vor.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen in der Studie AWARD-4 keine relevanten Daten vor.

### *Nebenwirkungen*

- SUE

Für den Endpunkt SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin für den Zeitraum bis Woche 52. Es traten Ereignisse über alle Organklassen hinweg auf, ohne Häufung in einem Bereich. Damit ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden der Kombination Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) für diesen Endpunkt.

- Abbruch wegen UE

Die Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin führte im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin zu einem statistisch signifikant größeren Anteil von Patienten mit Abbruch wegen UE für den Zeitraum bis Woche 52. Somit ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) für den Endpunkt Abbruch wegen



UE. Aus den Auflistungen der häufigsten UE zur AWARD-4 Studie geht hervor, dass der überwiegende Anteil der Ereignisse, die am häufigsten zu einem Abbruch führten, als nicht schwerwiegend einzuordnen ist.

- Schwere Hypoglykämien

Für den Endpunkt der schweren Hypoglykämien liegen keine verwertbaren Daten vor.

- Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker  $\leq$  70 mg/dl)

Für die Endpunkte der symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker  $\leq$  70 mg/dl) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö und Dyspepsie

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö und Dyspepsie zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin. Hieraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin).

- Erbrechen

Für den Endpunkt Erbrechen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin. Für diesen Endpunkt zeigte sich zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Daraus ergibt sich für Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Für Patienten  $\geq$  65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin).

- Appetitlosigkeit

Für den Endpunkt Appetitlosigkeit zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin. Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin).

- Pankreatitis

Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die eine Pankreatitis erlitten hatten, traten sowohl unter einer Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin als auch unter einer Behandlung mit Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin keine Ereignisse auf. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- Reaktionen an der Injektionsstelle

Für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

### ***Dulaglutid in Kombination mit einem langwirksamen Insulin mit oder ohne OAD***

Zur Kombination von Dulaglutid mit einem langwirksamen Insulin, mit oder ohne OAD legt der pU keine relevanten Daten vor. Es ergibt sich somit kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in diesen Kombinationen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).

### **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 Dulaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

#### ***Fragestellung A: Dulaglutid-Monotherapie***

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

#### ***Fragestellung B: Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem OAD***

##### ***Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin***

In der Gesamtschau verbleiben ein positiver Effekt und mehrere negative Effekte gleicher Ergebnissicherheit sowie gleichen Ausmaßes.

Der positive Effekt zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für bestätigte, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq$  70mg/dl) mit einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich).

Negative Effekte liegen in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für die 3 Endpunkte Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö mit Anhaltspunkten für einen größeren Schaden (Ausmaß: jeweils beträchtlich) vor.

Darüber hinaus liegen zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen keine ausreichenden Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 daher keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

#### *Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem anderen OAD als Metformin*

Für die Zweifachkombination von Dulaglutid mit anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln als Metformin gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

#### ***Fragestellung C: Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD***

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in der Dreifachkombination mit 2 OAD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

#### ***Fragestellung D: Dulaglutid in Kombination mit Insulin mit oder ohne OAD***

##### *Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin*

In der Gesamtschau verbleiben ein positiver Effekt und mehrere negative Effekte unterschiedlicher Ergebnissicherheit aber gleichen Ausmaßes.

Der positive Effekt zeigt sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt SUE mit einem Hinweis auf einen geringeren Schaden unter Dulaglutid + einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin (Ausmaß: beträchtlich).

Negative Effekte liegen in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkung für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie und verminderter Appetit vor, jeweils mit

einem Anhaltspunkt für einen größeren Schaden unter Dulaglutid + einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin (Ausmaß: beträchtlich). Für den Endpunkt Erbrechen betrifft der negative Effekt lediglich Patienten < 65 Jahren.

Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen liegen keine ausreichenden Daten vor.

In der Abwägung stellen die negativen Effekte für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie und Appetitlosigkeit den Vorteil von Dulaglutid bei den SUE nicht gänzlich infrage. Dennoch führen sie zu einer Abschwächung des Vorteils, sodass sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dulaglutid + einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin ergibt.

#### *Dulaglutid in Kombination mit einem langwirksamen Insulin mit oder ohne OAD*

Für andere Kombinationen von Dulaglutid mit einem langwirksamen Insulin mit oder ohne OAD legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + einem langwirksamen Insulin mit oder ohne OAD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin.

#### **Zusammenfassung**

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

Tabelle 3: Dulaglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Dulaglutid-Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Dulaglutid + Metformin	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder <b>Glimperid<sup>a)</sup></b> <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
	Dulaglutid + ein anderes OAD als Metformin, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert		Zusatznutzen nicht belegt
C	Dulaglutid + 2 OAD, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
D	Dulaglutid + ein kurzwirksames Insulin mit oder ohne Metformin	Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	Dulaglutid + ein langwirksames Insulin mit oder ohne OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert		Zusatznutzen nicht belegt
a: Der pU wählt keine Alternative aus, legt aber Studien gegenüber Glimperid vor. Damit entspricht Glimperid der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist <b>fett</b> dargestellt OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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