

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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

#### Fragestellung

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

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dulaglutid

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
A	Monotherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</li> </ul>
B	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder</li> <li>▪ Metformin + Empagliflozin oder</li> <li>▪ <b>Metformin + Liraglutid<sup>c</sup></b> oder</li> <li>▪ Humaninsulin<sup>d</sup></li> </ul>
C	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens 2</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Humaninsulin + Metformin oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Empagliflozin<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Liraglutid<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin<sup>e</sup></li> </ul>
D	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit Insulin</u> (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>c</sup> oder Liraglutid<sup>c</sup>)</li> </ul>

a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA  
 b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.  
 c. Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der relevanten Studien für Empagliflozin bzw. Liraglutid).  
 d. wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist  
 e. wenn Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

### Ergebnisse Fragestellung A: Dulaglutid-Monotherapie

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

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

### ***Dulaglutid in Kombination mit Metformin bei Erwachsenen mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung***

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

#### *Studiencharakteristika*

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

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

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

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

#### *Für die Fragestellung relevante Teilpopulation*

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

### *Verzerrungspotenzial und zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit*

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

### *Ergebnisse*

#### Mortalität

- Gesamtmortalität

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

#### Morbidität

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

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

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

#### Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Studiencharakteristika

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

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

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

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

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

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

#### *Verzerrungspotenzial und zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit*

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

#### *Ergebnisse*

##### Mortalität

- Gesamtmortalität

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

##### Morbidität

- Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD)

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

##### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

##### Nebenwirkungen

- SUEs und akute Pankreatitis

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

- Abbruch wegen UEs

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

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

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

***Dulaglutid in Kombination mit Metformin bei Erwachsenen mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung***

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

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

*Dulaglutid in Kombination mit Metformin bei Erwachsenen ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

***Zusammenfassung***

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

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

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	Monotherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
B	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem anderen</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder</li> <li>▪ Metformin + Empagliflozin oder</li> <li>▪ <b>Metformin + Liraglutid<sup>c</sup></b> oder</li> <li>▪ Humaninsulin<sup>d</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
C	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens 2</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Humaninsulin + Metformin oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Empagliflozin<sup>e</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Liraglutid<sup>e</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin<sup>e</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
D	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem kurz wirksamen Insulin</u> (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>e</sup> oder Liraglutid<sup>e</sup>)</li> </ul>	<i>Therapieziel normale Blutzuckereinstellung:</i> Zusatznutzen nicht belegt
	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem lang wirksamen Insulin</u> (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren		<i>Therapieziel nicht normale Blutzuckereinstellung<sup>f</sup>:</i> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA                  b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.                  c. Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der relevanten Studien für Empagliflozin bzw. Liraglutid).                  d. wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist                  e. wenn Metformin, Empagliflozin<sup>e</sup> oder Liraglutid<sup>e</sup> gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind                  f. zielwertgerichtete Therapie auf einen einheitlichen Nüchternplasmaglukosewert &lt; 154 mg/dl (100 bis 150 mg/dl für Insulin glargin bzw. 120 bis 180 mg/dl für Insulin lispro)</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			Zusatznutzen nicht belegt

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

### **Zusätzlich vom pU bearbeitete Fragestellung (Studie REWIND)**

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

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

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

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

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

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

- nicht tödlicher Schlaganfall
- andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion

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

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

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