

I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.03.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 unterstützend zu Diät und Bewegung.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dulaglutid

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	insulinnaive Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ^b zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Humaninsulin + Metformin ^c
2	insulinerfahrene Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT]) ^{c, d, e}

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Laut G-BA ist zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen Metformin Mittel der ersten Wahl.

c. Es wird davon ausgegangen, dass Metformin-Kontraindikationen, die gemäß Fachinformation von Metformin beispielsweise bei schwerer Niereninsuffizienz, metabolischen Azidosen, diabetischem Präkoma oder Leberinsuffizienz bestehen, bei Kindern und Jugendlichen seltener vorkommen. Es wird davon ausgegangen, dass nur ein geringerer Anteil von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation oder -Unverträglichkeit selbst in niedrigen Dosierungen aufweist. Daher wird von einer separaten Benennung der Patientenpopulation mit Metformin-Kontraindikation bzw. -Unverträglichkeit abgesehen. Bei Zeichen einer Ketoazidose bzw. Ketonurie, bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Therapie, oder bei einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist eine Behandlung mit Insulin ggf. in Kombination mit Metformin angezeigt. Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 2 (z.B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse insbesondere durch Antihypertensiva und/oder Lipidsenker entsprechend behandelt werden.

d. Die Eskalation der Insulintherapie sollte in Form einer konventionellen Insulintherapie (CT, Mischinsulin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin erfolgen.

e. Laut G-BA ist für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass der Studienärztin/dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen (CT bzw. ICT), zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

CT: konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie

Der pU weicht von der Festlegung der 2 Patientenpopulationen sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Den Begründungen des pU für diese Abweichungen wird nicht gefolgt. Die vorliegende Bewertung wird dementsprechend für die vom G-BA

festgelegten Patientenpopulationen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

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.

Abweichung von der Einteilung der Patientenpopulation und zweckmäßiger Vergleichstherapie

Der pU folgt weder der Festlegung des G-BA zur Einteilung des Anwendungsgebiets in 2 Patientenpopulationen noch der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Als Begründung verweist der pU auf die aus seiner Sicht allgemein limitierten Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 2, weshalb die Vergleichstherapie in Ergänzung zu Metformin und Insulin auf alle zugelassenen Optionen (Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid) zu erweitern sei. Für die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie verweist der pU auf verschiedene Leitlinien und Studien. Aus Sicht des pU steht der/dem behandelnden Ärztin/Arzt somit eine breite Auswahl an patientenindividuellen Therapieoptionen zur Verfügung. Eine Aufteilung der betrachteten Patientenpopulation in 2 Teilpopulationen ist nach Auffassung des pU daher hinfällig.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. So ist eine limitierte Auswahl an zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten keine hinreichende Begründung, um von der Festlegung der Patientenpopulationen sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuweichen. Auch die vom pU vorgebrachten Quellen sind für die Ableitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausreichend. Insgesamt sind die Argumente des pU nicht geeignet, eine Abweichung von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA zu begründen.

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 eine relevante Studie zum Vergleich von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Der pU identifiziert ebenfalls keine relevante Studie, legt aber ergänzend die Studie AWARD-PEDS vor.

Die vom pU ergänzend vorgelegte Studie AWAED-PEDS ist zur Ableitung eines Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da weder getrennte Auswertungen für die vom G BA festgelegten Patientenpopulationen vorgelegt werden, noch die jeweils zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Dulaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	insulinnaive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ^b zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Humaninsulin + Metformin ^c	Zusatznutzen nicht belegt
2	insulinerfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT]) ^{c, d, e}	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Laut G-BA ist zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen Metformin Mittel der ersten Wahl.

c. Es wird davon ausgegangen, dass Metformin-Kontraindikationen, die gemäß Fachinformation von Metformin beispielsweise bei schwerer Niereninsuffizienz, metabolischen Azidosen, diabetischem Präkoma oder Leberinsuffizienz bestehen, bei Kindern und Jugendlichen seltener vorkommen. Es wird davon ausgegangen, dass nur ein geringerer Anteil von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation oder -Unverträglichkeit selbst in niedrigen Dosierungen aufweist. Daher wird von einer separaten Benennung der Patientenpopulation mit Metformin-Kontraindikation bzw. -Unverträglichkeit abgesehen. Bei Zeichen einer Ketoazidose bzw. Ketonurie, bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Therapie, oder bei einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist eine Behandlung mit Insulin ggf. in Kombination mit Metformin angezeigt. Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 2 (z.B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse insbesondere durch Antihypertensiva und/oder Lipidsenker entsprechend behandelt werden.

d. Die Eskalation der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer konventionellen Insulintherapie (CT, Mischinsulin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin erfolgen.

e. Laut G-BA ist für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen (CT bzw. ICT), zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

CT: konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.