



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Dulaglutid (Diabetes mellitus Typ 2)

Vom 16. Juli 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	50
4. Verfahrensablauf	50
5. Beschluss.....	52
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger	81
B. Bewertungsverfahren.....	82
1. Bewertungsgrundlagen.....	82
2. Bewertungsentscheidung	82
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	82
2.2 Nutzenbewertung	82
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	82
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	82
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
2.2.4 Therapiekosten.....	82
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	83
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	84
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	89
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	90
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	90
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	92
5.1 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH.....	92
5.2 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH	198
5.3 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH	201

5.4	Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH.....	204
5.5	Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	225
5.6	Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	228
5.7	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	235
5.8	Stellungnahme: Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), der Forscherguppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München und des Bundesverbandes niedergelassener Diabetologen (BVND).....	253
5.9	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	272
D.	Anlagen	278
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	278
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	305

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Dulaglutid (Trulicity®) wurde erstmals am 1. Februar 2015 in den Verkehr gebracht. In seiner Sitzung am 16. Juli 2015 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Dulaglutid gemäß § 35a SGB V beschlossen. Mit Beschluss vom 18. Juli 2019 hat der G-BA auf Antrag seiner Mitglieder eine erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfahrensordnung (VerfO) für den Wirkstoff Dulaglutid veranlasst. Die erneute Nutzenbewertung wurde aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aus der abgeschlossenen Studie REWIND (NCT01394952) veranlasst.

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für den Wirkstoff Dulaglutid ist der 1. Februar 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-

Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerFO am 31. Januar 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Mai 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dulaglutid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dulaglutid (Trulicity®) gemäß Fachinformation (Stand Oktober 2019)

Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten 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 nicht geeignet ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid

Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten²

- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin oder
- Humaninsulin + Liraglutid oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten³

- d) Erwachsene 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

- d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin *oder* Liraglutid)

Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten³

- d2) bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m²

² zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

³ zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Liraglutid)
Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten²

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

zu 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben:

Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloga) sind für die Mono- und die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Mono- wie für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika, u.a. Alpha-Glukosidaseinhibitoren, Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Glinide, SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) und Inkretinmimetika.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in diesem Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.

zu 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

- Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt, für die Kombination mit Metformin ist der Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 16. Mai 2013 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt),

- Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt, für die Kombination mit oralen Antidiabetika gilt der Zusatznutzen als nicht belegt),
- Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Vildagliptin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Mai 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Vildagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Insulin degludec (Beschluss vom 16. Oktober 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Dezember 2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt); Beschluss vom 20. August 2015 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 16. Mai 2019 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bezogen ausschließlich auf die Behandlung erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 5. Februar 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin, für andere Therapieregime ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Insulin degludec/Liraglutid (Beschluss vom 15. Oktober 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Februar 2016 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Empagliflozin (Beschluss vom 1. September 2016: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln; Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung für die Kombination mit Metformin; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Empagliflozin/Metformin (Beschluss vom 1. September 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Saxagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Beschluss vom 1. Februar 2018 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Sitagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin; für alle weiteren Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 22. März 2019 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf bezogen ausschließlich auf die

Zweifachkombinationstherapie mit Metformin): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen).

- Sitagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Insulin glargin/Lixisenatid (Beschluss vom 16. August 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Ertugliflozin/Sitagliptin (Beschluss vom 01. November 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Semaglutid (Beschluss vom 2. Mai 2019: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt).
- Empagliflozin/Linagliptin (Beschluss vom 22. November 2019: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Dapagliflozin (Beschluss vom 19. Dezember 2019: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Kombinationstherapie aus Dapagliflozin mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln und nur für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt).
- Dapagliflozin/Metformin (Beschluss 19. Dezember 2019: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen nur für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{4,5}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁶.

Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen sind demnach nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als auch

⁴ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131):854-865.

⁵ Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15):1577-1589.

⁶ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131):837-853

Sulfonylharnstoffe und Insulin als zweckmäßige Therapien im Anwendungsgebiet anzusehen. Es kommen die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar und wird daher in Studien, gemäß bisherigen Beschlüsse im Bereich Diabetes mellitus Typ 2, als Komparator akzeptiert.

Für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin liegen positive Studienergebnisse der Studie 1245.28 und der Studie EMPA-REG-Outcome hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte von Empagliflozin für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ausschließlich mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vor. Für die Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin ergab sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid) für alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Darüber hinaus ergab sich auf Basis der Studie EMPA-REG-Outcome ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Empagliflozin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Empagliflozin daher nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der EMPA-REG Outcome-Studie operationalisiert als mindestens eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung, siehe Studienprotokoll, Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

Weiterhin liegt für Liraglutid der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor. Auf Basis dieser positiven Studienergebnisse bei kardiovaskulären Endpunkten kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid zusätzlich zu mindestens einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren⁷ als zweckmäßig anzusehen ist. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der Studie LEADER operationalisiert als mindestens eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, klinisch relevante arterielle Verschlusskrankung bzw. Revaskularisation, Koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz ($eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder chronische

⁷ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II oder III), siehe Studienprotokoll, Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827. Darüber hinaus zeigten sich für Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² in der Studie LEADER Vorteile bei der Gesamtmortalität, bei Schlaganfällen sowie dem kombinierten Endpunkt MACE.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen fehlen bislang Langzeitsicherheitsdaten, diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es wird vorausgesetzt, dass die antidiabetische Therapie zunächst mit einer Metformin-Monotherapie begonnen wird. Wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/Unverträglichkeit nicht geeignet ist, ist ein Sulfonylharnstoff einzusetzen.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung mit einer glomerulären Filtrationsrate GFR < 60 bis 30 ml/min kann Metformin gemäß Fachinformation unter Berücksichtigung der entsprechenden maximalen Tagesdosis verabreicht werden.

Zu Patientengruppe „b“ (*Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren*) ist ggf. in Einzelfällen bei Patienten, bei denen Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist, Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen. Da es sich um eine insgesamt kleine Patientengruppe handelt, wird keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zu Patientengruppe „c“ (*Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren*): eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhten Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen kritisch diskutiert, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie in Kombination mit Metformin, mit Empagliflozin oder mit Liraglutid indiziert ist. Sofern Metformin, Empagliflozin und Liraglutid gemäß der Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind und eine Kombination mit Insulin nicht infrage kommt, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

In der antidiabetischen Therapiesituation der Patientengruppe „d“ (*Erwachsene 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*) gilt im Rahmen einer ICT

die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert.

Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u.a.) eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wird.

Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder Vor- noch Nachteile gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden.

Beim Kostenvergleich sind jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin zu berücksichtigen, da dies als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Bei Insulin glargin handelt es sich um ein Insulinanalogon, das zwar nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dulaglutid wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten 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 nicht geeignet ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) Erwachsene 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

- d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- d2) bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m²

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Patientengruppenübergreifende Aspekte

Für die erneute Nutzenbewertung von Dulaglutid nach § 35a SGB V bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko wurde die Studie REWIND vorgelegt.

In die Studie wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Die Studienmedikation im Interventions- bzw. Vergleichsarm wurde jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten gegeben. Aufgrund des Designs der Studie REWIND sind in der Gesamtpopulation Patienten mit unterschiedlichen Vergleichstherapien umfasst. Diese lassen sich nicht in die verschiedenen Patientenpopulationen gemäß den Vorgaben vom G-BA für die entsprechenden Patientengruppen sowie die jeweils festgelegten

Vergleichstherapieoptionen einteilen. Daher kann eine Beurteilung der Studie REWIND nur übergreifend über alle Patientengruppen gemeinsam erfolgen.

Studie REWIND

Bei der Studie REWIND handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte zweiarmige Studie, die multizentrisch in Afrika, Asien Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt wurde. In die Studie REWIND wurden erwachsene Patienten im Alter von ≥ 50 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert von $\leq 9,5\%$ eingeschlossen; eine untere Grenze für den HbA1c-Wert wurde nicht definiert. Die Patienten wiesen ein hohes kardiovaskuläres Risiko auf, das wie folgt definiert war. Bei Patienten mit einem Mindestalter von 50 Jahren musste eine **manifeste kardiovaskuläre Erkrankung** vorliegen (z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte).

Bei Patienten mit einem Mindestalter von 55 Jahren musste eine **subklinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung** vorliegen (z.B. dokumentierte Gefäßstenose von $> 50\%$ in Herzkrankgefäßen, Karotis oder Arterien der unteren Extremitäten oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) dauerhaft < 60 ml/min/1,73 m²).

Bei Patienten mit einem Mindestalter von 60 Jahren mussten mindestens zwei **Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen** vorliegen (z.B. Tabakkonsum oder Hypertonie).

Bei 31 % der Studienteilnehmer bestand zu Studienbeginn eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung. Mindestens 20 % wiesen einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 30 ml/min/1,73 m² auf.

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen: die Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt; 36 % der Studienteilnehmer sind der Region Europa zuzuordnen. Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche HbA1c-Wert bei 7,3 % und der systolische Blutdruck bei 137 mmHg.

Insgesamt wurden 9901 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Dulaglutid 1,5 mg (N = 4949) oder Placebo (N = 4952) randomisiert zugeteilt. Dulaglutid bzw. Placebo wurde zusätzlich zu der bereits bestehenden antidiabetischen Behandlung und kardiovaskulären Hintergrundtherapie verabreicht. Nahezu alle Patienten (95 %) erhielten bereits zu Studienbeginn eine antidiabetische Therapie, ca. 24 % wurden mit Insulin (ggf. in Kombination mit oralen Antidiabetika) behandelt, ca. 81 % mit Metformin und ca. 46 % mit Sulfonylharnstoff. Über 90 % der Studienteilnehmer wurde zu Studienbeginn mindestens eine kardiovaskuläre Begleitbehandlung mit u.a. Antihypertensiva, Lipidsenker und/oder antithrombotischer Medikation verabreicht.

Um die HbA1c-Zielwerte zu erreichen, konnte die antidiabetische Hintergrundtherapie ab dem Zeitpunkt der Randomisierung nach Ermessen des Prüfarztes sowie nach lokalen Leitlinien und Standards angepasst werden. Bei Nichterreichung der HbA1c-Zielwerte und/oder Auftreten schwerer Hyperglykämien wurden gemäß Studienprotokoll zusätzliche therapeutische Maßnahmen empfohlen, die nach Ermessen des Prüfarztes erst ab Monat 3 nach Randomisierung, sofern keine frühere Intervention angezeigt war, durchgeführt werden konnten. Eine Behandlung mit anderen GLP-1-Rezeptoragonisten und DPP-4-Inhibitoren war während der Studie nicht erlaubt. Bezüglich der Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren war in beiden Armen eine Therapie gemäß nationalem Standard nach Einschätzung des Prüfarztes vorgesehen.

Die Studiendauer war ereignisgesteuert geplant, bis mindestens 1200 Patienten mit einem bestätigten schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignis (MACE) erfasst werden, und auf eine Behandlungsdauer von 7 Jahren angelegt. Die mediane Beobachtungszeit lag bei 5,2 Jahren. Patienten, die die Studienmedikation nach Randomisierung vorzeitig abgebrochen hatten, wurden bis zum Studienende weiter beobachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt MACE, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall. Es wurden weitere patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse erfasst. Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Eignung der Studie für die Nutzenbewertung

Nach Prüfung der Daten weist die Studie in unterschiedlichen Aspekten methodische Limitationen auf:

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Anstelle einer separaten Darstellung von Ergebnissen zu allen der unter Punkt 2.1.2 *Zweckmäßige Vergleichstherapie* dargestellten Fragestellungen des G-BA, legt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier u.a. die Studie REWIND für eine vom ihm definierte Fragestellung zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko mit Dulaglutid zusätzlich zu einer Standardtherapie im Vergleich zu einer Standardtherapie vor.

Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko stellen eine Teilpopulation der Patienten dar, die vom Anwendungsgebiet von Dulaglutid umfasst sind. Der Zusatznutzen ist gemäß der Festlegung des G-BA für alle Patientengruppen gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Auswertungen, die alle Patientengruppen umfassen, legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.

Davon unabhängig ist die Studie REWIND auch für den vom pharmazeutischen Unternehmer beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie nicht uneingeschränkt geeignet. Vor dem Hintergrund, dass die eingeschlossenen Patienten ein hohes kardiovaskuläres Risiko bzw. eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen, ist es fraglich, ob die in der Studie durchgeführte antidiabetische Standardtherapie einer nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse empfohlenen Behandlung des Diabetes mellitus entspricht. Gerade bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung wurde durch die Behandlung von Liraglutid bzw. Empagliflozin ein positiver Effekt bei der Vermeidung von Todesfällen nachgewiesen. Gemäß derzeit gültigen Leitlinien⁸ werden die Wirkstoffe Liraglutid und Empagliflozin, die beide insbesondere bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA bestimmt wurden, ausdrücklich bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko²⁹ bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung empfohlen. Liraglutid (GLP-1-

⁸ Cosentino et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal (2019) 00, 1 – 69; doi:10.1093/eurheartj/ehz486

Rezeptoragonist, GLP-1-RA) war zu keinem Zeitpunkt der Studie REWIND erlaubt, so dass aufgrund dieser Einschränkung lediglich 75 Patienten (1,5 %) im Vergleichsarm nach Beginn der Studie GLP-1-RA, darunter Liraglutid, erhalten hatten. Die Behandlung mit Empagliflozin war zwar innerhalb der Studie erlaubt, allerdings wurden nur 488 Patienten (9,9 %) in der Kontrolle nach Beginn der Studie mit SGLT-2-Inhibitoren, darunter Empagliflozin, behandelt. Insbesondere vor dem Hintergrund des sehr geringen Einsatzes von Liraglutid und Empagliflozin (insgesamt < 10%) erscheint die in der Studie durchgeführte antidiabetische Therapie nicht angemessen. Daher lassen sich die Ergebnisse der Studie REWIND nicht mit hinreichender Sicherheit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, und können demnach nicht hinreichend valide interpretiert werden.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus der in der Studie durchgeführten Therapie mit Dulaglutid. Angesichts der Tatsache, dass Dulaglutid gemäß Fachinformation nur bei unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 unterstützend zu Diät und Bewegung angezeigt ist, und vor dem Hintergrund, dass mehr als die Hälfte der Patienten einen HbA1c-Wert zu Studienbeginn unter 7,5 % aufwies, lässt sich nicht abschließend beurteilen, ob damit ein Großteil der Patienten überhaupt eine Eskalation der antidiabetischen Therapie benötigt hätte.

Darüber hinaus lässt sich bei der Betrachtung glykämischer Schwellenwerte zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten ableiten, dass bei mehr als 40 % der Patienten im Vergleichsarm, die mit einem HbA1c-Wert zu Studienbeginn > 7,5 % eine Eskalation der blutzuckersenkenden Therapie wahrscheinlich benötigt hätten, keine gleichwertige Blutzuckerkontrolle im Vergleich zum Dulaglutid-Arm erreicht wurde. So lag der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert \geq 7,5 % zu Monat 3 mit 17,7 % versus 47,5 % und zu Monat 12 mit 22,4 % versus 46,7 %, jeweils im Interventions- gegenüber dem Vergleichsarm, im Vergleichsarm deutlich über dem im Dulaglutid-Arm. Aufgrund identischer Zielvorgaben und vorhandenen Eskalationsmöglichkeiten der antidiabetischen Begleittherapie in beiden Behandlungsarmen wäre eine entsprechende vergleichbare Senkung des HbA1c-Werts zwischen der Intervention mit Dulaglutid und der Kontrolle, mindestens jedoch eine weitgehende Annäherung innerhalb des ersten Studienjahres zu erwarten gewesen. Die Gründe für die geringere Senkung der HbA1c-Werte im Vergleichsarm gegenüber dem Dulaglutid-Arm sind nicht ersichtlich. Beispielsweise lässt sich aus den Anpassungen der antidiabetischen Therapie im Studienverlauf nicht ableiten, dass die Eskalationsmöglichkeiten zu 100 % ausgeschöpft worden wären. Inwieweit eine Optimierung der Insulinstrategie bei den mit Insulin behandelten Patienten durchgeführt wurde, ist unklar.

Begleitbehandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten

Darüber hinaus deuten die Daten zum Blutdruck im Studienverlauf darauf hin, dass die Versorgung hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren und der kardiovaskulären Erkrankungen ebenfalls nicht ausreichend und nicht gemäß den Vorgaben im Studienprotokoll umgesetzt wurde. Im Studienverlauf zeigen sich beim systolischen Blutdruck auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Dulaglutid, obwohl aufgrund der Studienvorgaben eine vergleichbare Blutdruckeinstellung zwischen den Behandlungsgruppen zu erwarten gewesen wäre.

Fazit

Insbesondere vor dem Hintergrund der Fortentwicklung der antidiabetischen Therapie und unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinienempfehlungen²⁹, die bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit einem hohen kardiovaskulären Risiko die Anwendung von Liraglutid bzw. Empagliflozin vorsehen, wäre zu erwarten gewesen, dass die Patienten im Rahmen der durchgeführten Standardtherapie vermehrt mit Liraglutid bzw. Empagliflozin behandelt worden wären. Da diese Wirkstoffe, die auch vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurden, nur in sehr geringem Ausmaß eingesetzt wurden, können die Studienergebnisse nicht uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Nichtsdestotrotz wird die Studie aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Patienten, der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte, insbesondere hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und Gesamtmortalität, sowie der Beobachtungsdauer von im Median 5,2 Jahren insgesamt für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet.

Zu den Ergebnissen der Studie REWIND:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität und Morbidität

Gesamtmortalität / kardiovaskuläre Mortalität

Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gesamtmortalität und der Endpunkte „kardiovaskulärer Tod“, „tödlicher Myokardinfarkt“ bzw. „tödlicher Schlaganfall“ vor.

Kombinierter Endpunkt MACE

Der kombinierte Endpunkt „Major adverse cardiovascular events (MACE)“ erfasst die Endpunkte „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“. Im Kombinierten Endpunkt MACE zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dulaglutid. Bei der Betrachtung der Einzelkomponenten zeigt sich im Endpunkt „nicht tödlicher Schlaganfall“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid. Bei den weiteren Komponenten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund von Herzinsuffizienz

Bei diesem Endpunkt war eine dringende Visite als ein dringender, nicht geplanter Besuch bei einem Arzt oder der Notaufnahme definiert, wobei klinische Zeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz und die Notwendigkeit einer zusätzlichen und intensivierten Therapie vorliegen sollten. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Chronische Nierenersatztherapie

Der Endpunkt „chronische Nierenersatztherapie“ wurde bei den Patienten erhoben, bei denen eine Dialyse oder eine Nierentransplantation durchgeführt wurde. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion

Der Endpunkt „Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“ wurde als andauernde Verdopplung des Serum-Kreatinins im Vergleich zum Ausgangswert (in zwei konsekutiven Messungen) und andauernder eGFR-Wert ≤ 45 ml/min/1,73 m² (bei zwei konsekutiven Berechnungen) operationalisiert. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid im Vergleich zur Kontrolle.

Kombinierter Endpunkt diabetische Retinopathie

Der Endpunkt diabetische Retinopathie bestand aus den Einzelkomponenten „diabetische Retinopathie, die eine Lasertherapie erfordert“, „diabetische Retinopathie, die eine Vitrektomie erfordert“, und „diabetische Retinopathie, die eine anti-VEGF Therapie erfordert“. Sowohl im kombinierten Endpunkt, als auch in den jeweiligen Einzelkomponenten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

In der Studie REWIND wurden keine Endpunkte der Kategorie Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Gesamtraten

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Zur Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) können keine Aussagen zur statistischen Signifikanz gemacht werden. Bei der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Beim Endpunkt „Abbruch wegen UE“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Dulaglutid im Vergleich zu Placebo.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Schwere Hypoglykämien und akute Pankreatitis

Bei den Endpunkten „schwere Hypoglykämien“ und „akute Pankreatitis“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gastrointestinale Erkrankungen

Im Endpunkt „gastrointestinale Erkrankung“ (SOC), hierbei bei den PT „Übelkeit“ und „Diarrhö“, zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Dulaglutid.

Ergänzende Endpunkte

HbA1c Änderung

Bei der Änderung im HbA1c-Wert von Studienbeginn an bis zu Monat 60 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid. Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

Körpergewicht

Bei der Änderung des Körpergewichts von Studienbeginn an bis zu Monat 60 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid. Der Endpunkt „Körpergewicht“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

Gesamtbewertung

zu Patientengruppen b), c) und d), jeweils bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit hohem kardiovaskulärem Risiko

Für die erneute Nutzenbewertung nach §35a SGB V aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse von Dulaglutid als Monotherapie oder in Kombination zu anderen Antidiabetika zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, unterstützend zu einer Diät und Bewegung, wurde die Studie REWIND vorgelegt. Anhand der vorgelegten Daten können nur Aussagen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen kardiovaskulären Risiko getroffen werden. Für Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko liegen, mit Ausnahme der Patientengruppe d1), keine geeigneten Studien für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

In der Studie wurde Dulaglutid gegenüber Placebo untersucht, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie, definiert als eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten gemäß nationalem Standard. Für eine Monotherapie mit Dulaglutid lassen sich insgesamt keine aussagekräftigen Daten ableiten (siehe unten Abschnitt zu den einzelnen Therapieregimen).

Die Studie REWIND weist insgesamt methodische Limitationen auf. Es ergeben sich u.a. Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapieoptionen mit Liraglutid bzw. Empagliflozin. In der Studie wurden Liraglutid bzw. Empagliflozin nur in sehr geringem Maße eingesetzt, obwohl für beide Wirkstoffe ein positiver Effekt bei der Vermeidung von Todesfällen nachgewiesen wurde und gemäß Leitlinien²⁹ bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko ausdrücklich empfohlen werden. Somit kann nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die Patienten im Vergleichsarm eine adäquate antidiabetische Behandlung erhalten haben. Vor diesem Hintergrund ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht mit hinreichender Sicherheit möglich. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen Teil der Patienten möglicherweise kein Eskalationsbedarf zu Studienbeginn bestand.

Trotz der festgestellten methodischen Limitationen wird die Studie jedoch aufgrund der Anzahl an eingeschlossenen Patienten, der Beobachtungsdauer von im Median 5,2 Jahren, und der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte, insbesondere hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und Gesamtmortalität, insgesamt für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet.

In der Kategorie Mortalität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität für den kombinierten Endpunkt „MACE“ (bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall), bei der Einzelkomponente „nicht tödlicher Schlaganfall“ sowie beim Endpunkt „andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“ zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid gegenüber der Kontrolle.

Bei den weiteren Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ des Endpunkts MACE, bei den Endpunkten „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“, „chronische Nierenersatztherapie“ und „diabetische Retinopathie“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Endpunkte zur Kategorie Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Dulaglutid gegenüber dem Vergleichsarm im Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ sowie „gastrointestinale Erkrankungen (SOC)“, jeweils bei den PT „Übelkeit“ und „Diarrhö“. Bei der Gesamtrate der SUE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Unter Berücksichtigung der nicht mehr als geringfügigen positiven Effekte in den Kategorien Morbidität, sowie der negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und in Anbetracht der oben genannten methodischen Limitationen der Studie REWIND wird in der Gesamtschau kein Zusatznutzen abgeleitet.

Zu den einzelnen Therapieregimen:

Patientengruppe a)

In Patientengruppe a) sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 umfasst, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) vorgelegt, die geeignet gewesen wäre, um den Zusatznutzen einer Dulaglutid-Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2, unterstützend zu einer Diät und Bewegung, zu bewerten, wenn eine Einnahme von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.

In der für die Bewertung des Zusatznutzens vorgelegten Studie REWIND (s.o. Patientengruppenübergreifende Aspekte) wurden lediglich 5,4 % der Patienten mit Dulaglutid ohne weitere antidiabetische Medikation behandelt. Zudem ist unklar, inwieweit für diese Patienten, bzw. wie groß der Anteil der Patienten ist, bei denen das Zulassungskriterium „Metformin-Unverträglichkeit bzw. -Kontraindikation, unterstützend zu Diät und Bewegung“, berücksichtigt wurde. Zudem erfolgte die Behandlung mit Dulaglutid mit der zweifachen Dosis als die empfohlene Dosierung gemäß Fachinformation für die Dulaglutid-Monotherapie vorgibt. Folglich lassen sich aus dieser Studie keine aussagekräftigen Daten für die Bewertung

des Zusatznutzens von Dulaglutid in der (antidiabetischen) Monotherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ableiten, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Die Studie REWIND ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens einer Dulaglutid-Monotherapie nicht geeignet.

Patientengruppe b)

In Patientengruppe b) sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 umfasst, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Es wurde die Studie AWARD-6 für einen Vergleich von Dulaglutid gegenüber Liraglutid, jeweils in Kombination mit Metformin vorgelegt. Für die erneute Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung für eine Teilpopulation der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung der Studie AWARD 6 heran.

Studie AWARD-6

Die Studie AWARD-6 ist eine zweiarmige, 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 Vorbehandlung mit Metformin der Blutzucker unzureichend kontrolliert war. Gemäß Einschlusskriterien musste der HbA1c-Wert 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 Patienten im Verhältnis 1:1 den Behandlungen mit Dulaglutid oder Liraglutid, jeweils in Kombination mit Metformin, randomisiert zugeteilt.

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

Vor dem Hintergrund, dass der G-BA in dieser Patientengruppe Liraglutid als zweckmäßige Vergleichstherapie nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung⁹ bestimmt hat, bildet der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation an Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung gemäß den Einschlusskriterien der Studie REWIND (s.o.). Die vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellte Teilpopulation der Studie AWARD-6 wird als hinreichende Annäherung an die Vorgabe vom G-BA bezüglich der Festlegung von Liraglutid als zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung erachtet. Zudem lassen die Angaben zur Begleitmedikation der Patienten in der Studie darauf schließen, dass ein umfassender medikamentöser Einsatz unter Verwendung von Antihypertensiva, Lipidsenkern oder Antikoagulanzen zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren gewährleistet war.

⁹ zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

Für die Teilpopulation werden die Daten von insgesamt 44 Patienten bewertet, davon 20 im Interventionsarm und 24 im Vergleichsarm.

Zu den Ergebnissen der Studie AWARD-6:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Für Endpunkte der Kategorie Morbidität liegen für die Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor.

Lebensqualität

In der Studie AWARD-6 wurden keine Endpunkte der Kategorie Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten der UE können keine Aussagen zur statistischen Signifikanz gemacht werden.

Bei der Gesamtrate der SUE sowie für den Abbruch wegen UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die weiteren Endpunkte nicht schwere, symptomatische, bestätigte Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien liegen für die Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor.

Gesamtbewertung

Patientengruppe b)

In Patientengruppe b) sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 umfasst, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber Liraglutid, jeweils in Kombination mit Metformin legt der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie AWARD-6 bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vor.

Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung sind nur eine Teilgruppe der Patientengruppe b). Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung liegen keine Studien vor, so dass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung gemacht werden können.

Auf Basis der Studie AWARD-6 bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung lassen sich entweder keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ableiten, oder es liegen keine verwertbaren Daten für die relevante

Teilpopulation vor. Daher können auf dieser Basis keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid in dieser Patientengruppe gemacht werden.

Für die Bewertung der Studie REWIND wird auf die o.g. Ausführungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten verwiesen.

Patientengruppe c)

In Patientengruppe c) sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 umfasst, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Es wurde die Studie REWIND eingereicht, in der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem hohen kardiovaskulären Risiko untersucht werden.

Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit einem hohen kardiovaskulären Risiko sind nur eine Teilgruppe der Patientengruppe c). Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne hohes kardiovaskuläres Risiko liegen keine Studien vor, so dass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid für Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko in der Patientengruppe c) gemacht werden können.

Für die Bewertung der Studie REWIND wird auf die o.g. Ausführungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten verwiesen.

Patientengruppe d)

In Patientengruppe d) sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 umfasst, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Für die Bewertung der Studie REWIND bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko wird auf die o.g. Ausführungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten verwiesen.

d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Für die vorliegende erneute Nutzenbewertung von Dulaglutid wären nach dem allgemein anerkannten Vorgehen in der evidenzbasierten Medizin alle Studien im zugelassenen Anwendungsgebiet von Dulaglutid einzubeziehen, einschließlich der relevanten Studie AWARD-4 in der Patientenpopulation d1). Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Studie AWARD-4 nicht eingereicht. Mit den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Module 1 und 4 aus dem ersten Dossier von Dulaglutid vom 2. Februar 2015 sowie die neuen Analysen zu den kardiovaskulären Endpunkten, kommt der pharmazeutische Unternehmer zumindest formal der Verpflichtung zur Vorlage der gesamten Evidenz nach. Da der pharmazeutische Unternehmer insgesamt nicht auf alle dargestellten Kritikpunkte in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 16. Juli 2015 sowie im IQWiG-

Bericht zur Nutzenbewertung A15-07 vom 29. April 2015 eingegangen ist, werden die zusätzlichen Auswertungen nicht berücksichtigt.

Da zum einen keine metaanalytischen Auswertungen der Studien AWARD-4 und AWARD-7 (s.u.) durchgeführt werden können, und nicht davon ausgegangen wird, dass weitere Datenschnitte zur Studie AWARD-4 vorliegen, werden ausnahmsweise für die vorliegende Bewertung die Ergebnisse aus dem Beschluss vom 16. Juli 2015 berücksichtigt.

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro wird die direkt vergleichende Studie AWARD-4 herangezogen.

Studie AWARD-4

Bei der Studie AWARD-4 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie (Phase III) mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen. Die Studie war doppelblind für die unterschiedlichen Dosierungen der Prüfintervention und offen für die Vergleichsintervention. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten 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. Gemäß den Einschlusskriterien wurden in die Studie AWARD-4 Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$ und $\leq 11,0\%$ eingeschlossen. Der mittlere HbA1c-Ausgangswert lag zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen bei $8,5\%$ und bei etwa 55% der Patienten unter $8,5\%$.

Es wurden 884 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert drei Behandlungsarmen zugeteilt: Die Patienten erhielten entweder Dulaglutid $0,75\text{ mg}$ wöchentlich (293 Patienten), Dulaglutid $1,5\text{ mg}$ wöchentlich (295 Patienten) oder das langwirksame Insulin-Analogon Insulin glargin (296 Patienten), jeweils in Kombination mit dem kurzwirksamen Insulin lispro (Bolusinsulin) mit oder ohne Metformin ($\geq 1500\text{ mg/Tag}$). Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin wurden die Ergebnisse des Dulaglutid-Arms mit der Dosierung von $1,5\text{ mg/Woche}$ herangezogen, da es sich gemäß Fachinformation um die empfohlene Wochendosis handelt.

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

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 26 Wochen.

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 drei 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 drei 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). Somit wurde in beiden Behandlungsarmen eine zielwertgerichtete Insulintherapie mit dem Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung durchgeführt.

Zu den Ergebnissen der Studie AWARD-4:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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 und Morbidität

Gesamtmortalität

In der Studie AWARD-4 wurden Todesfälle nur als Sicherheitsendpunkte erfasst. Es traten in den Behandlungsrmen insgesamt wenige Todesfälle auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen.

Kardiovaskuläre Morbidität

Der Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als Anzahl der Patienten mit mindestens einem adjudizierten kardiovaskulären Ereignis operationalisiert, zusammengesetzt aus tödlichen kardiovaskulären und nicht-tödlichen¹⁰ kardiovaskulären Ereignissen (SOC für kardiale Ereignisse). Der pharmazeutische Unternehmer stellt die Gesamtereignisraten dar, nicht jedoch die Ergebnisse der einzelnen Komponenten. Aufgrund der fehlenden Darstellung der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes erfolgt keine Bewertung dieses Endpunktes.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Daten zum Gesundheitszustand wurden mithilfe des EQ-5D VAS (visuelle Analogskala des Euro-QoL-5D Fragebogens) erhoben. Im direkten Vergleich zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Insulin glargin, jeweils in der Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin.

Lebensqualität

Für die in der Studie AWARD-4 eingesetzten Erhebungsinstrumente (EQ-5D, APPADL/IW-SP und LBSS) lag keine adäquate Validierung für die Zielpopulation vor. Es liegen in der Studie AWARD-4 somit keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Gesamtraten

Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE (Patienten mit ≥ 1 SUE) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin für den Zeitraum bis

¹⁰ Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris, Koronarintervention (koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarintervention).

Woche 52. Es traten Ereignisse über alle Organklassen hinweg ohne Häufung in einem Bereich auf. Unter dem Endpunkt SUE wurden auch Hypoglykämien erfasst, es ergibt sich jedoch kein Anzeichen dafür, dass das Ergebnis mit oder ohne Einbeziehung der Ereignisse zu Hypoglykämien unterschiedlich war.

Abbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (UE)

Die Behandlung mit Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin, führt zu einem statistisch signifikanten größeren Anteil von Patienten mit Abbruch wegen UE für den Zeitraum bis Woche 52. Unter dem Endpunkt Abbruch wegen UE wurden auch Hypoglykämien erfasst, das Ergebnis bleibt jedoch auch nach Abzug der Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant. Übelkeit und Dyspepsie aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ waren die häufigsten Abbruchgründe aufgrund von UE im Dulaglutid-Arm. Im Kontroll-Arm waren weder Übelkeit noch Dyspepsie ursächlich für einen Therapieabbruch.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Symptomatische Hypoglykämien

Es wurden die Ergebnisse zu den Endpunkten zu Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik als auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (< 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Für die Endpunkte zu symptomatischen Hypoglykämien mit den Blutzuckergrenzwerten von < 54 mg/dl sowie ≤ 70 mg/dl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Zeitraum bis Woche 52.

Schwere Hypoglykämien

In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA), das Kriterium der Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Für diesen Endpunkt lagen somit keine verwertbaren Daten vor.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in der Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin.

Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Appetitlosigkeit und Erbrechen

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms (PT)* *Übelkeit, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Dyspepsie sowie Erbrechen* berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie sowie Appetitlosigkeit zeigt sich jeweils ein

statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-4 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt¹¹.

Pankreatitis

Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdomineller Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee beurteilt und adjudiziert. In keinen der beiden relevanten Behandlungsarmen traten Pankreatitiden auf.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden als weitere spezifische Nebenwirkungen erhoben. Diese wurden mithilfe von mehreren MedDRA-Terms klassifiziert und beinhalteten (lokale) Ereignisse, die mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder, die von den Prüfarzten als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz. Es treten keine Behandlungsunterschiede zwischen der den relevanten Behandlungsarmen auf.

Ergänzende Endpunkte

HbA1c Änderung

Bei der Änderung im HbA1c-Wert von Studienbeginn an bis zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid. Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

Körpergewicht

Bei der Änderung des Körpergewichts zeigt sich statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid. Der Endpunkt „Körpergewicht“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

Gesamtbewertung

Patientengruppe d1)

In Patientengruppe d1) sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne Niereninsuffizienz umfasst, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro (mit oder ohne Metformin) wird die Studie AWARD-4 herangezogen.

Die Studie AWARD-4 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, in die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen wurden, die unter einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika unzureichend kontrolliert waren. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber einer offenen Therapie mit Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro. Die Ergebnisse zu den Endpunkten wurden überwiegend zum Zeitpunkt einer 52-wöchigen Behandlung bewertet.

¹¹ Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBDD_Studienbericht, Zeitpunkt 52 Wochen.

In der Kategorie Mortalität beim Endpunkt Gesamtmortalität, und in der Kategorie Morbidität beim Endpunkt Gesundheitszustand, ermittelt anhand des EQ-5D VAS, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Beim kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität können aufgrund der fehlenden Darstellung der Einzelkomponenten keine Aussagen zur statistischen Signifikanz gemacht werden.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich einerseits ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen zugunsten von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber dem Vergleichsarm. Andererseits ergeben sich statistisch signifikante Nachteile für Dulaglutid gegenüber der Kontrolle beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), insbesondere bei Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Appetitlosigkeit und Erbrechen (PT).

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen verbleiben ein positiver und mehrere negative Effekte für Dulaglutid. 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 geringer Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zu Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro ergibt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Aussagesicherheit wird in die Kategorie Anhaltspunkt eingeordnet. Da zur Herleitung eines Zusatznutzens von Dulaglutid in der Kombination mit Insulin lispro (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zu Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro die Ergebnisse einer einzelnen randomisierten kontrollierten Studie (AWARD-4) vorliegen, ist eine Einordnung in der Kategorie „Beleg“ nicht gerechtfertigt.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie AWARD-4 als niedrig eingestuft.

Auf Ebene der Endpunkte führt die mangelnde Verblindung der Prüfintervention versus der aktiven Vergleichssubstanz bei subjektiv berichteten Endpunkten zu einem als hoch eingestuften Verzerrungspotenzial. Entsprechend wurde für folgende Endpunkte das Verzerrungspotenzial abweichend von der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers als hoch eingeschätzt: EQ-5D-VAS, Abbruch wegen UE, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und ≤ 70 mg/dl), Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Pankreatitis, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Dyspepsie und Reaktionen an der Injektionsstelle.

Bei dem Endpunkt SUE handelt es sich demgegenüber um einen Endpunkt mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial. Für die Aussagesicherheit für die Ergebnisse zu diesem Endpunkt kann somit von einem Hinweis auf einen geringeren Schaden unter der Behandlung von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zu Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro ausgegangen werden.

In der Gesamtbetrachtung weist die Studie AWARD-4 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene in Verbindung mit einem zumeist hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aufgrund mangelnder Verblindung der Prüfintervention versus der aktiven

Vergleichssubstanz auf. In der Gesamtaussage zum Zusatznutzen wird maximal von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen.

- d2) bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m²

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz, die mit einer Vorbehandlung mit Insulin mit oder ohne einem oralen Antidiabetikum nicht ausreichend kontrolliert werden, wurde die Studie AWARD-7 für einen Vergleich von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro, vorgelegt.

Studie AWARD-7

Die Studie AWARD-7 ist eine dreiarmlige, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase-III-Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. In die Studie wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 und moderater bis 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 ≥ 15 ml/min/1,73 m². Untersucht wurde der Vergleich einer Kombinationstherapie von Dulaglutid und Insulin lispro, jeweils in zwei verschiedenen Dulaglutid-Dosierungen, mit einer Kombinationstherapie von Insulin glargin und Insulin lispro bei Patienten, die zu Studienbeginn einen HbA1c-Wert zwischen $\geq 7,5$ % und $\leq 10,5$ % aufwiesen.

Insgesamt wurden 577 Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die Behandlungsarme Dulaglutid 0,75 mg pro Woche, Dulaglutid 1,5 mg pro Woche und Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro randomisiert zugeteilt. Für die vorliegende Bewertung wird nur der zulassungsrelevante Behandlungsarm mit Dulaglutid 1,5 mg pro Woche herangezogen. Eine Stratifizierung erfolgte u.a. nach dem Schweregrad der chronischen Nierenerkrankung (Stadium 3a, 3b oder 4).

Während der Studie wurde sowohl die Dosis von Insulin glargin im Kontrollarm, als auch die Dosis des dreimal täglich prandial verabreichten Insulin lispro in beiden Studienarmen anhand des Mittelwerts der Nüchternplasmaglukosewerte (NPG) von drei Tagen titriert. Die Therapieziele wurden dabei nicht patientenindividuell festgelegt, sondern es sollte ein durchschnittlicher Glukosewert von < 154 mg/dl erreicht werden. Hierzu wurde Insulin glargin auf einen einheitlichen NPG-Wert von 100 bis 150 mg/dl und Insulin lispro auf einen einheitlichen Plasmaglukosewert von 120 bis 180 mg/dl titriert. Der in der Studie 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. Das in der Studie verabreichte Therapieregime im Kontrollarm entsprach einer intensivierten konventionellen Therapie (ICT).

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Patienten wiesen zu Studienbeginn einen mittleren HbA1c-Wert von 8,6 % auf.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c-Werts zum Ausgangswert nach 26 Behandlungswochen. Weitere Endpunkte waren Endpunkte zur Kategorie Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen bis zur 52. Behandlungswoche.

Zu den Ergebnissen der Studie AWARD-7

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität und Morbidität

Gesamtmortalität

In der Studie traten nur wenige Todesfälle auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Progression einer Nierenerkrankung im Endstadium

Der Endpunkt Progression einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD, *end-stage renal disease*) wurde anhand folgender Ereignisse operationalisiert:

- Chronische Nierenerkrankung Stadium V
- Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie *oder*
- eGFR < 15 ml/min/1,73 m².

Bei diesem Endpunkt zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

In der Studie AWARD-7 wurden keine Endpunkte der Kategorie Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Gesamtraten

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Zur Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) können keine Aussagen zur statistischen Signifikanz gemacht werden. Bei der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Beim Endpunkt „Abbruch wegen UE“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Dulaglutid im Vergleich zur Kontrolle.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Nicht schwere, symptomatische Hypoglykämien

Für diesen Endpunkt wurden nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien mit einem Plasmaglukoseschwellenwert (PG) < 54 mg/dl, und ergänzend ≤ 70 mg/dl berücksichtigt. Sowohl für PG < 54 mg/dl, als auch PG ≤ 70 mg/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in

Kombination mit Insulin lispro. Dabei war die Blutzuckersenkung im Interventionsarm im Studienverlauf vergleichbar zu der im Vergleichsarm.

Schwere Hypoglykämien

Beim Endpunkt schwere Hypoglykämien ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid und Insulin lispro gegenüber dem Vergleichsarm.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Im Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), hierbei bei den PT „Übelkeit“, „Erbrechen“ und „Diarrhö“, zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Dulaglutid.

Akute Pankreatitis

Im Endpunkt „akute Pankreatitis“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Ergänzende Endpunkte

HbA1c Änderung

Bei der Änderung im HbA1c-Wert lassen sich keine Aussagen zur statistischen Signifikanz zwischen den Behandlungsarmen machen. Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

Körpergewicht und Body Mass Index (BMI)

Bei der Änderung beim Körpergewichts und BMI zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid. Der Endpunkt „Körpergewicht“, und BMI sind Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

Gesamtbewertung

Patientengruppe d2)

In Patientengruppe d2) sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4 – definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m² umfasst, bei denen die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel), zusätzlich zu Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro (mit oder ohne Metformin) wurde die Studie AWARD-7 vorgelegt.

Die Studie AWARD-7 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte offene Studie, in die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und moderater bis schwerer chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4) gemäß Leitlinie der National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK KDOQI) eingeschlossen wurden, die unter einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika einen HbA1c-Wert zwischen $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,5\%$ aufwiesen. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber einer offenen Therapie mit Insulin glargin in

Kombination mit Insulin lispro. Für die Nutzenbewertung liegen Daten mit einer 52-wöchigen Behandlungsdauer vor.

In der Kategorie Mortalität beim Endpunkt Gesamtmortalität, und in der Kategorie Morbidität beim Endpunkt Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro, bei der Vermeidung von nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien ($PG \leq 54$ mg/dl, sowie ergänzend < 70 mg/dl) und schweren Hypoglykämien. Demgegenüber ergeben sich statistisch signifikante Nachteile von Dulaglutid beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), hierbei insbesondere bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen (PT). Bei den weiteren Endpunkten zu SUE und im Endpunkt akute Pankreatitis zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens unter Abwägung der positiven und negativen Effekte von Dulaglutid als gering eingestuft.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4 – definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m², bei denen die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel), zusätzlich zu Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert., wurde die Studie AWARD-7 vorgelegt.

Bei der Studie AWARD-7 handelt es sich um eine offene Studie, in der Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro verglichen wurde. Aufgrund des offenen Designs wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse aller eingeschlossenen Endpunkte als hoch eingestuft.

Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um eine erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse des Arzneimittels Trulicity® mit dem Wirkstoff Dulaglutid, der als Monotherapie oder zusätzlich zu anderen Antidiabetika zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei erwachsenen Patienten, unterstützend zu Diät und Bewegung, angezeigt ist.

Vorliegend wird das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet betrachtet. Hierbei wurden vier Patientengruppen unterschieden, wobei in der letzten Patientengruppe zwei Subpopulationen umfasst sind.

- a) Erwachsene Patienten 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 nicht geeignet ist
- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
- d) Erwachsene 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
 - d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz
 - d2) bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m²

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bestimmt.

Es wurde die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie REWIND vorgelegt, in der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit einem HbA1c-Wert $\leq 9,5$ %, und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurden. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß nationalem Standard.

In der Studie wurden lediglich 5,4 % der Patienten mit Dulaglutid ohne weitere antidiabetische Medikation behandelt. Zudem ist unklar, inwieweit für diese Patienten, bzw. wie groß der Anteil der Patienten ist, bei denen das Zulassungskriterium „Metformin-Unverträglichkeit bzw. -Kontraindikation, unterstützend zu Diät und Bewegung“, berücksichtigt wurde. Zudem erfolgte die Behandlung mit Dulaglutid mit der zweifachen Dosis als die empfohlene Dosierung gemäß Fachinformation für die Dulaglutid-Monotherapie vorgibt. In der Gesamtschau lassen sich keine aussagekräftigen Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der (antidiabetischen) Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Der Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid

Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten.

Es wurde die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie REWIND vorgelegt, in der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit einem HbA1c-Wert $\leq 9,5\%$, und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurden. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß nationalem Standard. Die mediane Beobachtungszeit lag bei 5 Jahren.

In der Studie REWIND wurden die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffe Liraglutid bzw. Empagliflozin nur in sehr geringem Maße eingesetzt, obwohl beide Wirkstoffe gemäß Leitlinien aufgrund des nachgewiesenen Vorteils bei der Vermeidung von Todesfällen ausdrücklich bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko empfohlen werden. Vor diesem Hintergrund kann nicht mit hinreichender Sicherheit von einer angemessenen antidiabetischen Behandlung der Patienten im Vergleichsarm ausgegangen werden. Damit ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht mit ausreichender Sicherheit möglich. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen Teil der Patienten möglicherweise kein Eskalationsbedarf zu Studienbeginn bestand. Nichtsdestotrotz wird die Studie aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Patienten, der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte und der medianen Beobachtungsdauer von ca. 5 Jahren insgesamt für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet.

In der Kategorie Morbidität im kombinierten Endpunkt „MACE“ (bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall), in der Einzelkomponente „nicht tödlicher Schlaganfall“ sowie im Endpunkt „andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“ zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid gegenüber der Kontrolle. Im Gegensatz dazu zeigt sich in der Kategorie Nebenwirkungen ein statistisch signifikanter Nachteil von Dulaglutid in den Endpunkten „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ und „gastrointestinale Erkrankungen“, jeweils bei den PT „Übelkeit“ und „Diarrhö“. Bei den übrigen Endpunkten, einschließlich Endpunkte der Kategorie Mortalität (Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher Schlaganfall) lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte der Kategorie Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Unter Berücksichtigung der nicht mehr als geringfügigen positiven Effekte in den Kategorien Morbidität, sowie der negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und in Anbetracht der oben genannten methodischen Limitationen der Studie REWIND wird insgesamt kein Zusatznutzen abgeleitet.

Zudem wurde die randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie AWARD-6 vorgelegt. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid gegenüber Liraglutid, jeweils in Kombination mit Metformin, bei Patienten, deren Blutzucker unter einer Metformin-Vortherapie nicht ausreichend kontrolliert war. Für die vorliegende Bewertung wurde eine Teilpopulation an Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung der AWARD-6-Studie vorgelegt. Auf Basis der Studie AWARD-6 können keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid in dieser Patientengruppe abgeleitet werden, da keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorliegen.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

Patientengruppe c)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin oder
- Humaninsulin + Liraglutid
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten.

Es wurde die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie REWIND vorgelegt, in der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit einem HbA1c-Wert $\leq 9,5\%$, und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurden. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß nationalem Standard. Die mediane Beobachtungszeit lag bei 5 Jahren.

In der Studie REWIND wurden die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffe Liraglutid bzw. Empagliflozin nur in sehr geringem Maße eingesetzt, obwohl beide Wirkstoffe gemäß Leitlinien aufgrund des nachgewiesenen Vorteils bei der Vermeidung von Todesfällen ausdrücklich bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko empfohlen werden. Vor diesem Hintergrund kann nicht mit hinreichender Sicherheit von einer angemessenen antidiabetischen Behandlung der Patienten im Vergleichsarm ausgegangen werden. Damit ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht mit ausreichender Sicherheit möglich. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen Teil der Patienten möglicherweise kein Eskalationsbedarf zu Studienbeginn bestand. Nichtsdestotrotz wird die Studie aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Patienten, der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte und der medianen Beobachtungsdauer von ca. 5 Jahren insgesamt für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet.

In der Kategorie Morbidität im kombinierten Endpunkt „MACE“ (bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall), in der Einzelkomponente „nicht tödlicher Schlaganfall“ sowie im Endpunkt „andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“ zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid gegenüber der Kontrolle. Im Gegensatz dazu zeigt sich in der Kategorie Nebenwirkungen ein statistisch signifikanter Nachteil von Dulaglutid in den Endpunkten „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ und „gastrointestinale Erkrankungen“, jeweils bei den PT „Übelkeit“ und „Diarrhö“. Bei den übrigen Endpunkten, einschließlich Endpunkte der Kategorie Mortalität (Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher Schlaganfall) lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte der Kategorie Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Unter Berücksichtigung der nicht mehr als geringfügigen positiven Effekte in den Kategorien Morbidität, sowie der negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und in Anbetracht der oben genannten methodischen Limitationen der Studie REWIND wird insgesamt kein Zusatznutzen abgeleitet.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

Patientengruppe d)

Patientengruppe d1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin, oder Empagliflozin oder Liraglutid)

Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten.

Für die Bewertung von Dulaglutid in der Kombinationstherapie mit Insulin in dieser Patientengruppe bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 ohne Niereninsuffizienz werden die Ergebnisse der Studie AWARD-4 aus dem Beschluss vom 16. Juli 2015 berücksichtigt. Die Studie AWARD-4 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte offene Studie, in die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen wurden, die vor Aufnahme in die Studie unter einer optimierten und stabilen Insulindosierung im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie einen HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$ und $\leq 11,0\%$ aufwiesen. Verglichen wurden die Kombinationstherapien aus Dulaglutid mit Insulin lispro gegenüber Insulin glargin mit Insulin lispro für eine Dauer von 52 Wochen.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich für Kombination aus Dulaglutid mit Insulin lispro ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen gegenüber dem Vergleichsarm. Im Gegensatz dazu ergeben sich statistisch signifikante Nachteile für Dulaglutid im Kombination mit Insulin lispro gegenüber der Kontrolle beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, insbesondere bei den PT Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Appetitlosigkeit und Erbrechen. Bei den übrigen Endpunkten lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird von einem hohen Verzerrungspotential bei den Ergebnissen aller eingeschlossenen Endpunkte der Studie AWARD-4 ausgegangen.

Darüber hinaus wurde die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie REWIND vorgelegt, in der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit einem HbA1c-Wert $\leq 9,5\%$, und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurden. Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit einem hohen kardiovaskulären Risiko sind nur eine Teilgruppe der Patientengruppe d1). Vor dem Hintergrund methodischer Limitationen der Studie REWIND, die es nicht erlauben, die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext mit ausreichender Sicherheit zu übertragen, und angesichts dessen, dass es sich hierbei nur um eine Teilpopulation der Patientengruppe d1) handelt, wird für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der vorliegenden Patientengruppe die Studie AWARD-4 herangezogen. (Für die Bewertung der Studie REWIND wird auf die Patientengruppen b) und c) verwiesen).

In der Gesamtschau wird auf Basis der Studie AWARD-4 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro in dieser Patientengruppe abgeleitet.

Patientengruppe d2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin, oder Liraglutid)
Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro in dieser Patientengruppe bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz wurde die Studie AWARD-7 vorgelegt.

Die Studie AWARD-7 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte offene Studie, in die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und moderater bis schwerer chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4) gemäß Leitlinie der National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK KDOQI) eingeschlossen wurden, die unter einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika einen HbA1c-Wert zwischen $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,5\%$ aufwiesen. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber einer offenen Therapie mit Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro. Für die Nutzenbewertung liegen Daten mit einer 52-wöchigen Behandlungsdauer vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro, bei der Vermeidung von nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien (Plasmaglukoseschwellenwert ≤ 54 mg/dl, sowie ergänzend < 70 mg/dl) und schweren Hypoglykämien. Demgegenüber ergeben sich statistisch signifikante Nachteile von Dulaglutid beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, hierbei insbesondere bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Bei den übrigen Endpunkten, einschließlich einer „Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium“ lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte der Kategorie Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird von einem hohen Verzerrungspotential bei den Ergebnissen aller eingeschlossenen Endpunkte ausgegangen.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro in dieser Patientengruppe abgeleitet.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen.

Der G-BA berücksichtigt die Daten des Arbeitspapiers des IQWiG zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 in den entsprechenden Therapiesituationen gemäß der dritten Validierungsstufe (https://www.iqwig.de/download/GA16-03_Routinedaten-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2_Arbeitspapier_V1-1.pdf [Zugriff 2019-12-12]). Die im Arbeitspapier genannten Zahlen beziehen sich auf das Datenjahr 2013. Aufgrund der zunehmenden Prävalenz in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 könnten im Jahr 2019 insgesamt mehr Patienten in die Zielpopulation entfallen.

Die berücksichtigten Patientenzahlen umfassen Patienten mit validierten (d. h. wiederholten) Verordnungen eines Wirkstoffs innerhalb des Betrachtungsjahres. Hiermit sind im 4. Quartal des Betrachtungsjahres alle neu mit Antidiabetika behandelten Patienten sowie diejenigen, die keine zweite Verordnung eines Wirkstoffs innerhalb des Betrachtungsjahres erhalten haben, nicht enthalten. Auch aus diesem Aspekt kann sich eine Unterschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergeben.

Da es an Verlaufsbeobachtungen mangelt, auf deren Basis Rückschlüsse auf die Verordnungsfolgen von Antidiabetika im Krankheitsverlauf der Patienten gezogen werden können, wird bei der Bestimmung der Patientenzahlen der Patientengruppe c) (*Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren*) ein Anteil der Patienten der nächstfolgenden Therapiestufe herangezogen. Dies entspricht den Leitlinienempfehlungen in dieser Therapiesituation, dass bei diesen Patienten ebenso eine basalunterstützte orale Therapie (BOT) indiziert sein kann. Grundsätzlich werden hierbei auch Patienten berücksichtigt, die eine Monotherapie mit Basalinsulin oder Monotherapie mit Bolusinsulin erhalten.

Insgesamt werden in der Patientengruppe c) einerseits Patienten mit einer Drei- oder Mehrfachkombination von Antidiabetika (außer Insulin) berücksichtigt, und andererseits auch diejenigen Patienten, die eine BOT, eine Monotherapie mit Basalinsulin und eine Monotherapie mit Bolusinsulin erhalten.

Bei der Bestimmung der Patientenzahlen der Patientengruppe d) (*Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen Antidiabetikum)*) werden einerseits Zweifachkombinationen aus Insulin und einem weiteren Antidiabetikum (hier: Metformin, Sulfonylharnstoff, ein anderes Antidiabetikum) berücksichtigt. Bei diesen Zweifachkombinationen sind alle möglichen Arten der Insulintherapie (Basal-, Bolus-, CT, ICT, sonstige Insulinkombinationen) umfasst. Andererseits werden in dieser Patientengruppe auch diejenigen Patienten berücksichtigt, die eine Monotherapie mit Insulin im Rahmen einer CT, einer ICT sowie sonstige Insulinkombinationen erhalten (außer Monotherapie mit Basalinsulin, Monotherapie mit Bolusinsulin). Da Patienten, die im Rahmen einer BOT eine Zweifachkombination aus Basalinsulin und einem weiteren Antidiabetikum auch in der Patientengruppe c) umfasst sind, kann eine mögliche Überschätzung der Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.

Bezüglich der Anteile an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in der Patientengruppe d) liegen keine validen Angaben vor. Dies trägt zu einer weiteren Unsicherheit hinsichtlich der

Patientenzahlen bei. Daher erfolgt im Beschluss eine Angabe der Patientengruppen ohne separate Darstellungen der Patientenzahlen bei den Subpopulationen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trulicity® (Wirkstoff: Dulaglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Juni 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_de.pdf

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (u.a. Dulaglutid) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und die Therapie ggf. geändert werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2020).

Behandlungsdauer und Verbrauch:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. Einzeldosen ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Die empfohlene Dosis von Dulaglutid beträgt 0,75 mg einmal wöchentlich in der Monotherapie und 1,5 mg einmal wöchentlich in der Zusatztherapie.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3.000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1.000 mg Metformin/Tablette zugrunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 – 3,5 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg, jedoch stellt sich laut Fachinformation mit Glimepirid Dosen über 4 mg pro Tag nur in Einzelfällen eine Verbesserung der Wirkung ein.

Für Empagliflozin wird eine Anfangsdosierung von 10 mg einmal täglich als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin empfohlen. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Für die Kostendarstellung werden daher beide Wirkstärken berücksichtigt.

Die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid beträgt 0,6 mg; nach einer Woche wird diese auf 1,2 mg erhöht. Laut Fachinformation können Patienten ggf. von einer weiteren Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Die entsprechende Dosis von Liraglutid wird täglich subkutan injiziert (Fertigpen).

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus für Humaninsulin (NPH-Insulin bzw. Mischinsulin) als „1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation¹² liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen¹³.

Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 77,0 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

¹² Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: April 2019.

¹³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 02.08.2018. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. [Zugriff: 01.11.2019]
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a), b), c) und d)				
Dulaglutid	Kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Patientenpopulation b)				
+ Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
oder				
+ Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
oder				
+ Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation c)				
+ Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
+ Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
oder				
+ Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation d)				
+ Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
ggf. + Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
oder				
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
+ Glibenclamid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
oder				
+ Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
+ Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
+ Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation c)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
+ Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
oder				
+ Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
+ Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>				
Mischinsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation d)				
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>				
Humaninsulin (Bolusinsulin) +	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>				
Mischinsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
ggf + Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
ggf + Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ggf + Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulationen a)					
Dulaglutid	0,75 mg	0,75 mg	1 x 0,75 mg	52,1	52,1 x 0,75 mg
Patientenpopulationen b), c) und d)					
Dulaglutid	1,5 mg	1,5 mg	1 x 1,5 mg	52,1	52,1 x 1,5 mg
Patientenpopulationen b), c) und d)					
+ Metformin hydrochlorid	500 mg	1000 mg	1 x 1.000 mg	365	365 x 1.000 mg
	1.000 mg	3000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
Patientenpopulationen b) und c)					
+ Glibenclamid	1,75 mg	1,75 mg	1/2 x 3,5 mg	365	182,5 x 3,5 mg
	7 mg / 3,5 mg	10, 5 mg	3 x 3,5 mg		1095 x 3,5 mg
Oder					
+ Glimepirid	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
	6 mg	6 mg	1 x 6 mg		365 x 6 mg
Patientenpopulation d)					
+Humaninsulin (NPH)	0,5	38,5	1 x 38,5 I.E.	365	14.052,5 I.E.
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.	365	28.105 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Glibenclamid	1,75 mg	1,75 mg	1/2 x 3,5 mg	365	182,5 x 3,5 mg
	7 mg/ 3,5 mg	10, 5 mg	3 x 3,5 mg		1095 x 3,5 mg
Glimepirid	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	6 mg	6 mg	1 x 6 mg		365 x 6 mg
Patientenpopulation b)					
Metformin	500 mg	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
+ Glibenclamid	1,75 mg	1,75 mg	1/2 x 3,5 mg	365	182,5 x 3,5 mg
	7 mg/ 3,5 mg	10,5 mg	3 x 3,5 mg		1095 x 3,5 mg
oder					
+ Glimepirid	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg -
	6 mg	6 mg	1 x 6 mg		365 x 6 mg
oder					
+ Empagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
oder					
+ Liraglutid ¹⁴	1,2 mg	1,2 mg	1 x 1,2 mg	365	365 x 1,2 mg
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg
Patientenpopulation c)					
Humaninsulin (NPH)	0,5	38,5	1 x 38,5 I.E.	365	14052,5 I.E.
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.		28105 I.E.
+ Metformin	500 mg	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
oder					

¹⁴ Jeder Fertigpen enthält gemäß Fachinformation 18 mg Liraglutid in 3 ml Lösung, entsprechend 10 – 15 Einzeldosen. Es sind Packungen mit 2, 5 und 10 Fertigpens erhältlich.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
+ Empagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
oder					
+ Liraglutid ¹⁴	1,2 mg	1,2 mg	1 x 1,2 mg	365	365 x 1,2 mg
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg
oder					
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>					
Mischinsulin	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 I.E. -	365	14.052,5 I.E. -
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.		28.105 I.E.
Patientenpopulation d)					
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u> ¹⁵					
Humaninsulin (NPH-Insulin) +	0,2 -	15,4 -	1 x 15,4 -	365	5.621 I.E. -
	0,6 I.E. pro kg/KG	46,2 I.E.	1 x 46,2 I.E.		16.863 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 -	15,4 -	1 x 15,4 -	365	5.621 I.E. -
	0,6 I.E. pro kg/KG	46,2 I.E.	1 x 46,2 I.E.		16.863 I.E.
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>					

¹⁵ 40 – 60 % des Insulin-Tagesbedarfs werden in der Regel über Basalinsulin gedeckt; durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1,0 I.E./kg Körpergewicht/Tag; Bezug: 77 kg Körpergewicht („Mikrozensus 2017“); zusätzlich wird schnell wirkendes Insulin (Bolusinsulin) zu den Hauptmalzeiten gegeben.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Mischinsulin	0,5 - 1 I.E. pro kg/KG	38,5 - 77 I.E.	1 x 38,5 I.E. - 1 x 77 I.E.	365	14.052,5 I.E. - 28.105 I.E.
ggf. + Metformin	500 mg	1.000 mg	1 x 1.000 mg	365	365 x 1.000 mg
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
ggf. + Empagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
ggf. + Liraglutid ¹⁴	1,2 mg	1,2 mg	1 x 1,2 mg	365	365 x 1,2 mg
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid und Glimepirid, Humaninsulin und Mischinsulin jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Im Fall einer konventionellen Insulintherapie wurden die Kosten für Mischinsulin (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dulaglutid 0,75 mg	12 ILO	304,46 €	1,77 €	16,25 €	286,44 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dulaglutid 1,5 mg	12 ILO	304,46 €	1,77 €	16,25 €	286,44 €
ggf. + Metformin ¹⁶ 1.000 mg	180 FTA	18,84 €	1,77 €	0,62 €	16,45 €
ggf. + Glibenclamid ¹⁶ 3,5 mg	180 TAB	14,99 €	1,77 €	0,31 €	12,91 €
ggf. + Glimepirid 1 mg ¹⁶	180 TAB	16,93 €	1,77 €	0,47 €	14,69 €
ggf. + Glimepirid 6 mg ¹⁶	180 TAB	82,59 €	1,77 €	5,66 €	75,16 €
ggf. + Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁶	3000 I.E.	89,70 €	1,77 €	6,22 €	81,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Empagliflozin 10 mg	100 FTA	192,40 €	1,77 €	10,04 €	180,59 €
Empagliflozin 25 mg	100 FTA	192,40 €	1,77 €	10,04 €	180,59 €
Glibenclamid ¹⁶ 3,5 mg	180 TAB	14,99 €	1,77 €	0,31 €	12,91 €
Glimepirid 1 mg ¹⁶	180 TAB	16,93 €	1,77 €	0,47 €	14,69 €
Glimepirid 6 mg ¹⁶	180 TAB	82,59 €	1,77 €	5,66 €	75,16 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) ¹⁶	3000 I.E.	89,70 €	1,77 €	6,22 €	81,71 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁶	3000 I.E.	89,70 €	1,77 €	6,22 €	81,71 €
Metformin ¹⁶ 1.000 mg	180 FTA	18,84 €	1,77 €	0,62 €	16,45 €
Mischinsulin ¹¹	3000 I.E.	89,70 €	1,77 €	6,22 €	81,71 €
Liraglutid 18 mg	100 – 150 ED	570,70 €	1,77 €	30,99 €	537,94 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen; FTA = Filmtabletten, I.E. = Internationale Einheiten; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang

¹⁶ Festbetrag

stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung ¹⁷	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne oralem Antidiabetikum))				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzucker-teststreifen	15,95 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Lanzetten	4,10 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Einmal-nadeln	16,90 €	1 – 2 x täglich	365 – 730
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin) sowie Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzucker-teststreifen	15,95 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Lanzetten	4,10 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Einmal-nadeln	16,90 €	1 – 2 x täglich	365 – 730
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzucker-teststreifen	15,95 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Lanzetten	4,10 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Einmal-nadeln	16,90 €	4 – 5 x täglich	1.460 – 1.825

¹⁷ Anzahl Blutzuckerteststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. Juni 2020.

Liraglutid	Einmal- nadeln	16,90 €	1 x täglich	365
------------	-------------------	---------	-------------	-----

Sonstige GKV-Leistungen: keine

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 31. Januar 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dulaglutid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Januar 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dulaglutid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Mai 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Mai 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juni 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Juli 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Juni 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Juni 2020 30. Juni 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juli 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juli 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Dulaglutid(Erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gem. §13: Diabetes mellitus Typ 2)

Vom 16. Juli 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juli 2020 (BAnz AT 01.09.2020 B2), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu dem Wirkstoff Dulaglutid in der Fassung des Beschlusses vom 16. Juli 2015 (BAnz AT 11.09.2015 B1) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Dulaglutid wie folgt ergänzt:

Dulaglutid

Beschluss vom: 16. Juli 2020

In Kraft getreten am: 16. Juli 2020

BAnz AT 17.09.2020 B4

Anwendungsgebiet (laut Fachinformation Stand Oktober 2019):

Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:

– als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist

– zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten 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 nicht geeignet ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid als Monotherapie gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Zusatznutzen nicht belegt

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid

Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten¹⁸

¹⁸ zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber Metformin + Liraglutid:

Zusatznutzen nicht belegt

- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin oder
- Humaninsulin + Liraglutid oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten¹⁹

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen nicht belegt

- d) Erwachsene 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

d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin *oder* Liraglutid)
Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten¹⁹

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

¹⁹ zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

d2) bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m²

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Liraglutid)
Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten²

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten²⁰

Zu a) Erwachsene Patienten 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 nicht geeignet ist

bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko

Keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorgelegt

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

²⁰ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-09) vom 29.04.2020 sofern nicht anders indiziert.

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n.b.: nicht bewertbar

Zu: b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren,

c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und

d) Erwachsene 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,

jeweils bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko

Studie REWIND:

Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention Dulaglutid		Kontrolle Placebo		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 % KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 % KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	4949	k. A. 536 (10,8)	4952	k. A. 592 (12,0)	0,90 [0,80; 1,01]; 0,067
Morbidität					
MACE ^b	4949	k.A. 565 (11,4)	4952	k. A. 642 (13,0)	0,87 [0,77; 0,97]; 0,012 AD 1,6 %
kardiovaskulärer Tod ^{c, d}	4949	k. A. 317 (6,4)	4952	k. A. 346 (7,0)	0,91 [0,78; 1,06]; 0,211
nicht tödlicher Myokardinfarkt ^{d, e}	4949	k. A. 169 (3,4)	4952	k. A. 188 (3,8)	0,89 [0,72; 1,09]; 0,267
nicht tödlicher Schlaganfall ^d	4949	k. A. 135 (2,7)	4952	k. A. 175 (3,5)	0,76

					[0,61; 0,95]; 0,017 AD 0,8 %
Myokardinfarkt	keine verwertbaren Daten vorhanden ^f				
tödlich ^d	4949	k. A. 26 (0,5)	4952	k. A. 20 (0,4)	1,29 [0,72; 2,30]; 0,397
nicht tödlich ^d	4949	k. A. 169 (3,4)	4952	k. A. 188 (3,8)	0,89 [0,72; 1,09]; 0,267
Schlaganfall ^g	4949	k. A. 158 (3,2)	4952	k. A. 205 (4,1)	0,76 [0,62; 0,94]; 0,010 AD 0,9 %
tödlich ^d	4949	k. A. 26 (0,5)	4952	k. A. 33 (0,7)	0,78 [0,47; 1,30]; 0,344
nicht tödlich ^d	4949	k. A. 135 (2,7)	4952	k. A. 175 (3,5)	0,76 [0,61; 0,95]; 0,017 AD 0,8 %
diabetische Retinopathie	4949	k. A. 95 (1,9)	4952	k. A. 76 (1,5)	1,24 [0,92; 1,68]; 0,156
diabetische Retinopathie, die eine Lasertherapie erfordert ^d	4949	k. A. 53 (1,1)	4952	k. A. 35 (0,7)	1,51 [0,98; 2,31]; 0,059
diabetische Retinopathie, die eine Vitrektomie erfordert ^d	4949	k. A. 19 (0,4)	4952	k. A. 13 (0,3)	1,45 [0,72; 2,94]; 0,302
diabetische Retinopathie, die eine anti-VEGF Therapie erfordert ^d	4949	k. A. 50 (1,0)	4952	k. A. 44 (0,9)	1,13 [0,75; 1,69]; 0,561
chronische Nierenersatztherapie ^h	4949	k. A. 16 (0,3)	4952	k. A. 21 (0,4)	0,75 [0,39; 1,44]; 0,393

andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion ⁱ	4949	k. A. 34 (0,7)	4952	k. A. 53 (1,1)	0,63 [0,41; 0,97]; 0,037 AD 0,4 %
Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz ^h oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz	4949	k. A. 213 (4,3)	4952	k. A. 226 (4,6)	0,93 [0,77; 1,12]; 0,456
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
	keine Daten vorhanden				
Nebenwirkungen					
Gesamtraten					
UE (ergänzend dargestellt)	4949	4575 (92,4)	4952	4535 (91,6)	-
SUE	4949	1997 (40,4)	4952	2056 (41,5)	RR ^a 0,97 [0,93; 1,02]; 0,249
Abbruch wegen UE	4949	434 (8,8)	4952	298 (6,0)	RR ^a 1,46 [1,26; 1,68]; < 0,001 AD 2,8 %
Spezifische UE					
schwere Hypoglykämien	4949	57 (1,2)	4952	63 (1,3)	RR ^a 0,91 [0,63; 1,29]; 0,681
akute Pankreatitis ^k	4949	23 (0,5)	4952	13 (0,3)	RR ^a 1,75 [0,91; 3,36] ^l ; 0,098
gastrointestinale Erkrankungen (SOC, UE)	4949	2346 (47,4)	4952	1689 (34,1)	RR ^a 1,39 [1,32; 1,46]; < 0,001 AD 13,1 %
Übelkeit (PT, UE)	4949	737 (14,9)	4952	271 (5,5)	RR ^a 2,72 [2,38; 3,11]; < 0,001 AD 9,4 %

Diarrhö (PT, UE)	4949	671 (13,6)	4952	442 (8,9)	RR ^a 1,52 [1,36; 1,70]; < 0,001 AD 4,7 %
<p>a: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)</p> <p>b: kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt ohne stumme Myokardinfarkte</p> <p>c: einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache</p> <p>d: Dargestellt sind alle Ereignisse im gesamten Studienverlauf und nicht die in den kombinierten Endpunkt eingegangenen Ereignisse.</p> <p>e: In der dargestellten Analyse der nicht tödlichen Myokardinfarkte wurden stumme Myokardinfarkte nicht berücksichtigt.</p> <p>f: In die zusammenfassende Analyse der tödlichen und nicht tödlichen Myokardinfarkte gingen auch stumme Myokardinfarkte ein. Es liegen keine Auswertungen ohne stumme Myokardinfarkte vor.</p> <p>g: tödlich und nicht tödlich; Patienten, die mehrere Schlaganfälle hatten wurden nur einmal gezählt</p> <p>h: Dialyse oder Nierentransplantation</p> <p>i: andauernde (in zwei konsekutiven Messungen) Verdopplung des Serum-Kreatinins im Vergleich zum Ausgangswert und andauernde (bei zwei konsekutiven Berechnungen) eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m²</p> <p>j: Eine dringende Visite war definiert als ein dringender, nicht geplanter Besuch bei einem Arzt oder der Notaufnahme, wobei klinische Zeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz vorliegen sollten und die Notwendigkeit einer zusätzlichen oder intensivierten Therapie.</p> <p>k: Es handelt sich um adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien: 1. Abdominal-schmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. ≥ 3-fache Erhöhung der oberen Normalwertgrenze der Serumamylase und / oder der Serumlipase und 3. Nachweis mittels CT bzw. MRT. Diskrepante Angaben zu Modul 4 E; dargestellt sind die von einem unabhängigen, externen und verblindeten CEC adjudizierten Ereignisse aus dem Studienbericht. Dabei waren alle angegebenen Ereignisse symptomatisch.</p> <p>l: Peto-OR als Schätzer für das RR, Berechnung des IQWiG</p> <p>Abkürzungen: AD: absolute Differenz; CEC: Endpunkt-Bewertungskomitee; CT: Computertomografie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall); MRT: Magnetresonanztomografie; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vascular endothelial growth factor.</p>					

Ergänzend dargestellte Endpunkte der Studie REWIND

	Intervention Dulaglutid			Kontrolle Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Monat 60 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Monat 60 MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
HbA1c (%)	k.A.	7,3 (1,1)	-0,3 (0,02)	k.A.	7,4 (1,1)	0,2 (0,02)	-0,51 [-0,57; -0,45]; < 0,001 ^c
Körpergewicht [kg]	k.A.	88,5 (18,4)	-3,5 (0,09)	k.A.	88,9 (18,6)	-2,2 (0,09)	-1,31 [-1,56; -1,07]; < 0,001

a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b: MMRM, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite sowie Patient.

Abkürzungen:

HbA1c: Glykohämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; vs.: versus

b) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und mit hohem kardiovaskulärem Risiko²¹

Studie AWARD-6:

Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention Dulaglutid + Metformin			Kontrolle Liraglutid + Metformin			Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Mortalität							
Gesamtmortalität	20	0 (0)		24	0 (0)		n. b.
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden ^b						

²¹ gemäß den Einschlusskriterien der Studie REWIND

Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
	keine Daten vorhanden ^c				
Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention Dulaglutid + Metformin		Kontrolle Liraglutid + Metformin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Nebenwirkungen					
Gesamtraten					
UEs (ergänzend dargestellt)	20	14 (70,0)	24	12 (50,0)	-
SUE	20	0 (0)	24	2 (8,3)	0,24 [0,01; 4,69]; 0,218
Abbruch wegen UE	20	0 (0)	24	3 (12,5)	0,17 [0,01; 3,11]; 0,119
Spezifische UE					
nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien					
PG ≤ 70 mg/dl	keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden ^d				
PG < 54 mg/dl	keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden ^d				
schwere Hypoglykämien	keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden ^d				
akute Pankreatitis ^e	20	0 (0)	24	0 (0)	n. b.
<p>a: Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>b: In Modul 4 B liegen für die relevante Teilpopulation nur Auswertungen vor, aus denen Daten, die nach Gabe einer Notfallmedikation auftraten, ausgeschlossen waren. Eine Notfallmedikation konnte zum einen aufgrund einer schweren, fortwährenden Hyperglykämie, zum anderen als Anschlussbehandlung nach Beendigung der Studienmedikation verabreicht werden.</p> <p>c: Die vom pU für die Endpunktkategorie erhobenen Instrumente APPADL und IW-SP werden abweichend der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Die zugehörigen Endpunkte werden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.8.3.4.3.2 des IQWiG-Berichts).</p> <p>d: In Modul 4 B liegen für die relevante Teilpopulation nur Auswertungen vor, in denen Hypoglykämien, die nach Gabe einer Notfallmedikation auftraten, nicht berücksichtigt wurden. Eine Notfallmedikation konnte zum einen aufgrund einer schweren, fortwährenden Hyperglykämie, zum anderen als Anschlussbehandlung nach Beendigung der Studienmedikation verabreicht werden.</p>					

e: adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien: 1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. 3-fache Erhöhung der Serumamylase und / oder der Serumlipase und 3. CT- bzw. MRT-Ergebnisse.

Abkürzungen:

APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; CT: Computertomografie; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MRT: Magnetresonanztomografie; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.b.: nicht berechnet; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Zu: b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↔	Nicht mehr als geringfügiger Vorteil beim Endpunkt „nicht tödlicher Schlaganfall“, im kombinierten Endpunkt MACE, insbesondere in der Einzelkomponente „nicht tödlicher Schlaganfall“, und beim Endpunkt „andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	↓	Für die Nutzenbewertung relevanter Nachteil beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und beim Endpunkt „gastrointestinale Erkrankungen“.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n.b.: nicht bewertbar

Zu c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↔	Nicht mehr als geringfügiger Vorteil beim Endpunkt „nicht tödlicher Schlaganfall“, im kombinierten Endpunkt MACE, insbesondere in der Einzelkomponente „nicht tödlicher Schlaganfall“, und beim Endpunkt „andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	↓	Für die Nutzenbewertung relevanter Nachteil beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und beim Endpunkt „gastrointestinale Erkrankungen“.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n.b.: nicht bewertbar</p>		

Zu d) Erwachsene 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

d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz

Studie AWARD-4²²:

²² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-07) vom 29. April 2015; RCT; Studie AWARD-4; direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro +/- Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro +/- Metformin.

Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention Dulaglutid + Insulin lispro +/- Metformin		Kontrolle Insulin glargin + Insulin lispro +/- Metformin		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität	295	1 (0,3) ^c	296	3 (1,0) ^c	0,37 [0,05; 2,62]; 0,624 ^a
Morbidität					
Kardiovaskuläre Morbidität ^c	295	5 (1,7)	296	12 (4,1)	
	N ^b	Änderung Studienende MW ^c (SE)	N ^b	Änderung Studienende MW ^c (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	279	-0,46 ^e (1,01)	282	-0,18 ^e (1,01)	-0,28 [-3,08; 2,52]; ^d 0,815
ergänzend dargestellte Endpunkte					
HbA1c-Veränderungen [%]	273	-1,48 (0,08)	276	-1,23 (0,08)	-0,25 [-0,42; -0,07]; ^d 0,005
Körpergewicht [kg]	225	0,34 ^f (0,32)	232	3,65 ^f (0,31)	-3,31 [-4,17; -2,45]; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					
Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention Dulaglutid + Insulin lispro +/- Metformin		Kontrolle Insulin glargin + Insulin lispro +/- Metformin		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Nebenwirkungen					
UE	295	223 (75,6)	296	211 (71,3)	
SUE ^{g,h}	295	27 (9,2)	296	54 (18,2)	0,50 [0,33; 0,77]; < 0,001

Abbruch wegen UE ^{h,i}	295	31 (10,5)	296	9 (3,0)	3,46 [1,67; 7,13] ^d ; < 0,001 ^k
schwere Hypoglykämien ^k	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.				
symptomatische Hypoglykämien ^l (Blutzucker < 54 mg/dl)	295	198 (68,0)	296	204 (69,2)	0,98 [0,88; 1,10]; 0,772
symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	295	237 (80,3)	296	247 (83,4)	0,96 [0,89; 1,04] ^d ; 0,391 ^k
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	295	142 (48,1)	296	54 (18,2)	2,64 [2,02; 3,45] ^d ; < 0,001 ^k
Übelkeit	295	76 (25,8)	296	10 (3,4)	7,63 [4,02; 14,45] ^d ; < 0,001 ^k
Diarrhö	295	50 (16,9)	296	18 (6,1)	2,79 [1,67; 4,66] ^d ; < 0,001 ^k
Erbrechen	295	36 (12,2)	296	5 (1,7)	7,22 [2,88; 18,15] ^d ; < 0,001 ^k
Dyspepsie	295	27 (9,2)	296	1 (0,3)	27,09 [3,71; 198,07] ^d ; < 0,001 ^k
Appetitlosigkeit	295	27 (9,2)	296	0 (0)	55,19 [3,38; 900,51] ^m ; < 0,001 ^k
Pankreatitis	295	0 (0)	296	0 (0)	n. b.
Reaktionen an der Injektionsstelle	295	1 (0,3)	296	0 (0)	3,01 [0,12; 73,59] ^m ; 0,349 ^k
<p>a: Peto OR b: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. c: Daten zur kardiovaskulären Morbidität sowie zu weiteren mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen sind für die Bewertung eines Zusatznutzens nicht verwertbar bzw. liegen nicht vor. Für den Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität werden nur die Ereignisraten dargestellt. d: Eigene Berechnung des IQWiG. e: Änderung am Studienende berechnet mittels eines ANCOVA-Modells mit LOCF zur Differenz der Änderungen zu Studienbeginn zwischen den Therapiearmen, adjustiert für Wert zu Studienbeginn, Land und Metforminbehandlung. f: MMRM-Auswertung der ITT-Population. g: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. Aus den vorliegenden Unterlagen zur Studie ergibt sich kein Anzeichen dafür, dass das Ergebnis unter Einbeziehung der Ereignisse zu</p>					

Hypoglykämien unterschiedlich war.

h: Ergebnisse bis Woche 52.

i: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. Beim Endpunkt Abbrüche wegen UE brachen 0 vs. 1 Patienten im Dulaglutid- bzw. Insulin glargin-Behandlungsarm die Therapie wegen Hypoglykämien ab. Nach Abzug dieser Patienten mit Ereignis ergibt sich der Effekt RR 3,89 [1,82; 8,32]^f; $p < 0,001^g$.

j: Eigene Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574).

k: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien waren aus den vorliegenden Operationalisierungen nicht ableitbar.

l: Ergebnisse bis Woche 52, ohne Berücksichtigung der Beobachtungen nach der Notfallmedikation.

m: eigene Berechnung des IQWiG, RR mit 0,5-Korrektur.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Mixed Models for Repeated Measurements; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	↑	Für die Nutzenbewertung relevanter Vorteil bei der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen.
Erläuterungen:		

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n.b.: nicht bewertbar

d2) bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m²

Studie AWARD-7:

Endpunktkategorie Endpunkt	<u>Intervention</u> Dulaglutid + Insulin lispro		<u>Kontrolle</u> Insulin glargin + Insulin lispro		<u>Intervention vs. Kontrolle</u>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Mortalität					
Gesamtmortalität	192	3 (1,6)	194	6 (3,1)	0,50 [0,12; 2,04]; 0,324
Morbidität					
Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) ^b	192	20 (10,4)	194	27 (13,9)	0,75 [0,43; 1,29]; 0,299 ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
Gesamtraten					
UE (ergänzend dargestellt)	192	172 (89,6)	194	160 (82,5)	–
SUE	192	41 (21,4)	194	56 (28,9)	0,74 [0,52; 1,06]; 0,098
Abbruch wegen UE	192	22 (11,5) ^d	194	7 (3,6)	3,32 [1,45; 7,62]; 0,002 AD 7,9 %
Spezifische UE					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	192	89 (46,4)	194	46 (23,7)	1,97 [1,47; 2,64]; < 0,001 AD 22,7 %

Diarrhö (PT, UE)	192	33 (17,2)	194	14 (7,2)	2,39 [1,32; 4,30]; 0,003 AD 10 %
Übelkeit (PT, UE)	192	38 (19,8)	194	9 (4,6)	4,26 [2,12; 8,53]; < 0,001 AD 15,2 %
Erbrechen (PT, UE)	192	26 (13,5)	194	9 (4,6)	2,93 [1,41; 6,05]; 0,002 AD 8,9 %
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts (SOC, UE)	192	89 (46,4)	194	46 (23,7)	1,97 [1,47; 2,64]; < 0,001 AD 22,7 %
nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien					
PG ≤ 54 mg/dl	190 ^e	58 (30,5)	194	80 (41,2)	0,74 [0,56; 0,97] ^c ; 0,029 ^c AD 10,7 %
PG < 70 mg/dl <i>ergänzend dargestellt</i>	190 ^e	88 (46,3)	194	124 (63,9)	0,72 [0,60; 0,87] ^c ; < 0,001 ^c AD 17,6 %
schwere Hypoglykämien ^f	190 ^e	0 (0)	194	12 (6,2)	0,04 [0,00; 0,68] ^c ; < 0,001 ^c AD 6,2 %
akute Pankreatitis ^g	192	2 (1,0)	194	1 (0,5)	1,98 [0,20; 19,10] ^h ; 0,601 ^c
<p>a: RR, 95 %-KI und p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach CKD-Kategorie zu Studienbeginn.</p> <p>b: beinhaltet folgende Ereignisse: chronische Nierenerkrankung Stadium V, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder eGFR < 15 ml/min/1,73 m².</p> <p>c: Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test CSZ-Methode). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>d: Ein Ereignis „plötzlicher Tod“ enthalten.</p> <p>e: Für zwei Patienten im Dulaglutid-Behandlungsarm, die am Tag des Studienbeginns aus der Studie ausschieden, lagen keine Daten zu Hypoglykämien nach Studienbeginn vor.</p>					

Sie wurden analog zum Studienbericht aus der Analyse zu Hypoglykämien ausgeschlossen.

f: Die vorliegende Analyse des Endpunkts berücksichtigt keine Ereignisse, die nach der Gabe einer Notfallmedikation bzw. nach der Beendigung der Studienmedikation auftraten. Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass dies maximal auf einen Patienten im Dulaglutid-Arm zutrifft.

g: Es handelt sich um adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien: 1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. ≥ 3 -fache Erhöhung der oberen Normalwertgrenze der Serumamylase und / oder der Serumlipase und 3. Nachweis mittels CT bzw. MRT.

h. Peto-OR als Schätzer für das RR.

Abkürzungen

AD: absolute Differenz; CKD: chronische Nierenerkrankung; CT: Computertomografie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Ergänzend dargestellte Endpunkte der Studie AWARD-7

	Intervention Dulaglutid + Insulin lispro			Kontrolle Insulin glargin + Insulin lispro			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
HbA1c (%)	k.A.	8,60 (0,85)	-0,92 (0,12)	k. A.	8,56 (0,97)	-0,87 (0,12)	-0,05 [-0,28; 0,17]; k. A. ^c
Körpergewicht [kg]	k.A.	88,1 (16,01)	-2,27 (0,44) ^d	k. A.	88,2 (18,49)	1,34 (0,43) ^d	-3,61 [-4,67; -2,55]; < 0,001 ^d
BMI (kg/m ²)	k.A.	32,1 (4,84)	-0,82 (0,16) ^e	k. A.	32,4 (5,33)	0,54 (0,15) ^e	-1,37 [-1,75; -0,98]; < 0,001 ^e

a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b: wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der mITT-Population adjustiert für Behandlung, Visite, Makroalbuminurie-Region, Schweregrad chronische Nierenerkrankung zu Studienbeginn, HbA1c-Wert und logarithmierter eGFR-Wert zu Studienbeginn, sowie für Interaktionsterm für Behandlung und Visite.

c: 1-seitiger p-Wert beruht auf Tree-Gatekeeping-Methode zur Adjustierung für multiples Testen (p = 0,314).

d: MMRM-Auswertung der Safety-Population; zusätzlich adjustiert für Körpergewicht zu Studienbeginn.

e: MMRM-Auswertung der Safety-Population; zusätzlich adjustiert für BMI zu Studienbeginn.

Abkürzungen:
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; mITT: Modifizierte Intention to treat; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

d2) bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m²

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.

Morbidität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	↑	Für die Nutzenbewertung relevanter Vorteil bei der Vermeidung von schweren, und nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n.b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten 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 nicht geeignet ist
ca. 364 000 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
ca. 642 000 Patienten
- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
ca. 440 000 Patienten
- d) Erwachsene 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
ca. 662 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trulicity® (Wirkstoff: Dulaglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Juni 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_de.pdf

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (u.a. Dulaglutid) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und die Therapie ggf. geändert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten 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 nicht geeignet ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dulaglutid	1.243,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Glibenclamid oder	13,09 € – 78,54 €
Glimepirid	29,79 € – 152,41 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ²³ (außer Insulin))	
Dulaglutid	1.243,63 €
Metformin	33,36 € – 100,07 €

²³ Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ist die Kombination mit Metformin oder mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) aufgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Glibenclamid oder Glimepirid	13,09 € – 78,54 € 29,79 € – 152,41 €
Dulaglutid + Metformin <i>oder</i> Dulaglutid + Glibenclamid <i>oder</i> Dulaglutid + Glimepirid	Summe: 1.276,98 € – 1.343,70 € 1.256,72 € – 1.322,16 € 1.273,42 € – 1.396,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,36 € – 100,07 €
Sulfonylharnstoff Glibenclamid oder Glimepirid	13,09 € – 78,54 € 29,79 € – 152,41 €
Empagliflozin	659,15 €
Liraglutid	1.308,99 € – 1.963,48 €
Metformin + Glibenclamid <i>oder</i> Metformin + Glimepirid Metformin + Empagliflozin Metformin + Liraglutid Liraglutid nur für Patienten mit manifesten kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten	Summe: 46,45 € – 178,61 € 63,15 € – 252,48 € 692,51 € – 759,22 € 1.342,34 € – 2.063,55 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Liraglutid	Einmalnadeln	61,69 €

- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln ²⁴ (außer Insulin))	
Dulaglutid	1.243,63 €
Metformin	33,36 € – 100,07 €
Glibenclamid <i>oder</i> Glimepirid	13,09 € – 78,54 € 29,79 € – 152,41 €
Dulaglutid + Metformin + Glibenclamid <i>oder</i> Dulaglutid + Metformin + Glimepirid	Summe: 1.290,07 € – 1.422,23 € 1.306,77 € – 1.496,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,36 € – 100,07 €
Empagliflozin	659,15 €
Liraglutid	1.308,99 € – 1.963,48 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,74 € – 765,49 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin Humaninsulin (NPH-Insulin) + Empagliflozin Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten	Summe: 416,10 € – 865,56 € 1.041,90 € – 1.424,64 € 1.691,73 € – 2.728,97 €

²⁴ Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ist die Kombination mit Metformin und mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) aufgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin und Liraglutid gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	382,70 € – 765,39 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Humaninsulin (NPH-Insulin) sowie Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	116,44 € – 349,31 €
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Liraglutid	Einmalnadeln	61,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Liraglutid	Einmalnadeln	61,69 €

d) Erwachsene 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

d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel ²⁵))	
Dulaglutid	1.243,63 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,74 € – 765,49 €
ggf. Metformin	33,36 € – 100,07 €
Dulaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) <i>oder</i>	Summe: 1.626,37 € – 2.009, 11 €

²⁵ Beispielhaft für die Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel ist Metformin aufgeführt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Dulaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	1.659,73 € – 2.109,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,36 € – 100,07 €
Empagliflozin	659,15 €
Liraglutid	1.308,99 € – 1.963,48 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)</u>	382,74 € – 765,49 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid</u>	Summe:
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Metformin	416,10 € – 865,56 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Empagliflozin	1.041,90 € – 1.424,64 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Liraglutid	1.691,73 € – 2.728,97 €
Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten	
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	153,10 € – 459,29 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	153,10 € – 459,29 €
Gesamt:	Summe: 382,74 € – 765,49 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel))		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzuckerteststreifen	116,44 € – 349,31 €
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	116,44 € – 349,31 €
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzuckerteststreifen	465,74 € – 698,61 €
	Lanzetten	29,93 € – 44,90 €
	Einmalnadeln	246,74 € – 308,43 €
Liraglutid	Einmalnadeln	61,69 €

d2) bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m²

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel ²⁶))	
Dulaglutid	1.243,63 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,74 € – 765,49 €
ggf. Metformin	33,36 € – 100,07 €
Dulaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) <i>oder</i> Dulaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 1.626,37 € – 2.009,11 € 1.659,73 € – 2.109,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	

²⁶ Beispielhaft für die Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel ist Metformin aufgeführt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Metformin	33,36 € – 100,07 €
Liraglutid	1.308,99 € – 1.963,48 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)</u>	382,74 € – 765,49 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin oder Liraglutid</u>	Summe: 416,10 € – 865,56 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Metformin	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Liraglutid	1.691,73 € – 2.728,97 €
Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten	
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	153,10 € – 459,29 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	153,10 € – 459,29 €
Gesamt:	Summe: 382,74 € – 765,49 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel))		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzuckerteststreifen	116,44 € – 349,31 €
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	116,44 € – 349,31 €
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzuckerteststreifen	465,74 € – 698,61 €
	Lanzetten	29,93 € – 44,90 €
	Einmalnadeln	246,74 € – 308,43 €
Liraglutid	Einmalnadeln	61,69 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juli 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juli 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 17.09.2020 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Januar 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Dulaglutid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Mai 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dulaglutid (Erneute Nutzenbewertung §13: Diabetes mellitus Typ 2) - Gemei



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dulaglutid (Erneute Nutzenbewertung §13: Diabetes mellitus Typ 2)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dulaglutid
- **Handelsname:** Trulicity®
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus Typ 2 (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 04.05.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.05.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Erneute Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 5 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-02-01-D-511)

Modul 1

(PDF 359.10 kB)

Modul 2

(PDF 319.24 kB)

Modul 3A

(PDF 1.40 MB)

Modul 3B

(PDF 1.44 MB)

Modul 3C

(PDF 1.44 MB)

Modul 3D

(PDF 1.50 MB)

Modul 3E

(PDF 1.58 MB)

Modul 4A

(PDF 844.84 kB)

Modul 4B

(PDF 1.67 MB)

Modul 4C

(PDF 852.49 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/517/>

04.05.2020 - Seite 1 von 5

Modul 4D

(PDF 2,13 MB)

Modul 4E

(PDF 5,58 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 5,64 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dulaglutid (Trulicity®)

Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes mellitus Typ 2 Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dulaglutid, zusätzlich zu Diät und Bewegung, zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus ist:

Monotherapie

a) Erwachsene Patienten 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 nicht geeignet ist:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Kombinationstherapie

b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*
- Metformin + Empagliflozin *oder*
- Metformin + Liraglutid* *oder*
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist

c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin* *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid* *oder*
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

d) Erwachsene 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:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin* *oder* Liraglutid*)

*Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/517/> 04.05.2020 - Seite 2 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dulaglutid (Erneute Nutzenbewertung §13: Diabetes mellitus Typ 2) - Gemein
Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI:
10.1056/NEJMoa1603827).

Stand der Information: Oktober 2019

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.05.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 2,20 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.05.2020
 - Mündliche Anhörung: 09.06.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.06.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.05.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dulaglutid - 2020-02-01-D-511*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.06.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.06.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juli 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.02.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/517/>

04.05.2020 - Seite 4 von 5

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.06.2020 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Dulaglutid**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	22.05.2020
MSD Sharp & Dohme GmbH	11.05.2020
Novartis Pharma GmbH	15.05.2020
Novo Nordisk Pharma GmbH	18.05.2020
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	15.05.2020
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	20.05.2020
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	25.05.2020
Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München und des Bundesverbandes niedergelassener Diabetologen (BVND)	20.05.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	25.05.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Kretschmer, Fr. Prof. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schloot, Fr. Prof. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Ihle, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Shekarriz, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Nill, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Pilz, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH						
Ettle, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wasmuth, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Hotzy, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Kuckelsberg, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Bornholdt, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kaiser, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Urbisch, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rohr, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Mühlbauer, Hr. Prof. Dr.						
Klinge, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München und des Bundesverbandes niedergelassener Diabetologen (BVND)						
Gallwitz, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Müller-Wieland, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Lehrke, Hr. Prof. Dr. (DGK)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Marx, Hr. Prof. Dr. (DGK)	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	22.05.2020
Stellungnahme zu	Dulaglutid (Trulicity®), 2020-02-01-D-511
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 4.5.2020 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Dulaglutid (Trulicity®) bei Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) (1).</p> <p>Lilly nimmt als pharmazeutischer Unternehmer (pU) von Dulaglutid (Trulicity®) (2) nachfolgend zur Dossierbewertung des IQWiG zu unserem am 31.1.2020 eingereichten Nutzendossier Stellung.</p> <p><u>Einleitung:</u> Dulaglutid (Trulicity) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem T2DM unterstützend zu Diät und Bewegung: – als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist. – zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 der Fachinformation (FI) (2).</p> <p><u>Grundlage der erneuten Nutzenbewertung:</u> Grundlage für die vorliegende Bewertung ist der Beschluss des G-BA über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der REWIND-Studie (3).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p><u>Patientengruppenübergreifende Aspekte</u> Für die erneute Nutzenbewertung von Dulaglutid nach § 35a SGB V bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko wurde die Studie REWIND vorgelegt.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das eingereichte Dossier und die Nutzenbewertung beruht somit insbesondere auf der Studie REWIND.</p> <p>Die REWIND-Studie ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblind durchgeführte, multizentrische, internationale, Phase-III-Langzeitstudie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in welcher bei erwachsenen Patienten mit T2DM geprüft wurde, ob eine Behandlung mit Dulaglutid 1,5 Milligramm (mg) (1 x wöchentlich) in Kombination mit einer Standardtherapie (SoC) gegenüber Placebo in Kombination mit einer SoC bezüglich des Auftretens schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE)-3 überlegen ist. In die REWIND-Studie wurden T2DM Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko eingeschlossen (4).</p> <p>Zudem wurden für das Nutzendossier solche Studien eingeschlossen, die nicht bereits im Zuge der vorangegangenen frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid vollständig bewertet wurden, die auf die durch den G-BA festgelegten Anwendungsgebiete (AWG) zutreffen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung „neue wissenschaftliche Erkenntnisse“ darstellen. In diesem Kontext wurden im Dossier zusätzlich die beiden Studien AWARD-6 und AWARD-7 präsentiert und für die AWG B bzw. D dargestellt (5). Des Weiteren werden die Daten aus der AWARD-4-Studie ergänzend mit dieser Stellungnahme eingereicht (siehe Begründung unter Abschnitt 1. der Stellungnahme). Wie bereits im aktuellen Nutzendossier dargelegt (6) hatten wir die Ergebnisse der Studie AWARD-4 nicht erneut im Dossier vorgelegt, da wir davon ausgingen, dass es einen Transfer von der Erstbewertung 2015 von Dulaglutid zur erneuten aktuellen Bewertung geben würde. Insbesondere auch, weil es keine neuen wissenschaftlichen Daten zu AWARD-4 gibt. Der G-BA hatte die AWARD-4-Studie damals vollständig bewertet, und hatte basierend auf den Ergebnissen der Studie einen Anhaltspunkt für einen geringen ZN gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) festgestellt (7). Diesen Standpunkt der Einreichung von ausschließlich neuer</p>	<p>In die Studie wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Die Studienmedikation im Interventions- bzw. Vergleichsarm wurde jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten gegeben. Aufgrund des Designs der Studie REWIND sind in der Gesamtpopulation Patienten mit unterschiedlichen Vergleichstherapien umfasst. Diese lassen sich nicht in die verschiedenen Patientenpopulationen gemäß den Vorgaben vom G-BA für die entsprechenden Patientengruppen sowie die jeweils festgelegten Vergleichstherapieoptionen einteilen. Daher kann eine Beurteilung der Studie REWIND nur übergreifend über alle Patientengruppen gemeinsam erfolgen.</p> <p><u>Patientengruppe a)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimепirid) bestimmt.</p> <p>Es wurde die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie REWIND vorgelegt, in der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit einem HbA1c-Wert $\leq 9,5$ %, und mit manifester kardiovaskulären Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurden. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß nationalem Standard.</p> <p>In der Studie wurden lediglich 5,4 % der Patienten mit Dulaglutid ohne weitere antidiabetische Medikation behandelt. Zudem ist unklar, inwieweit für diese Patienten, bzw. wie groß der Anteil der Patienten ist, bei denen das Zulassungskriterium „Metformin-Unverträglichkeit bzw. -Kontraindikation, unterstützend zu Diät und Bewegung“, berücksichtigt</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Evidenz haben wir im Beratungsgespräch mit dem G-BA unter Auflistung der aus unserer Sicht relevanten Studien adressiert. Nach unserem Verständnis ergab sich aus dem Beratungsgespräch und auch der Vorprüfung keine gegenteilige Darstellung von Seiten des G-BA. Wir gingen davon aus, dass keine erneute Aufnahme der bereits im alten Verfahren eingereichten Evidenz (einschließlich AWARD-4-Studie) erforderlich ist. Es war nicht unsere Absicht Evidenz vorzuenthalten. Selbstverständlich reichen wir mit dieser Stellungnahme gerne die Ergebnisse der AWARD-4-Studie erneut ein, um eine Vollständigkeit der Evidenz und des Dossiers zu gewährleisten (siehe Abbildung-1 nachfolgend sowie die Tabelle-1 und Tabelle-2 im Anhang (8) und das als Referenz vollständig beigefügte Modul 4D, 2015) (9).</p> <p><u>Grundlegende neue wissenschaftliche Evidenz durch die REWIND-Studie</u> <u>AWG E: Erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko</u></p> <p>Die REWIND-Studie wurde im Jahr 2011 gestartet und 2018 abgeschlossen. Sie kann aufgrund ihrer Größe (9.901 randomisierte Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulären Risiko), ihrer Dauer (mediane Behandlungszeit 5,2 Jahre) als die bislang längste und einer der größten Kardiovaskulären Langzeitstudien (CVOT)-Studie mit GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) und als besonders relevant für die Nutzenbewertung betrachtet werden. Außerdem verfügt die REWIND-Studie über eine besonders hohe methodische Qualität, bei der eine adäquate Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten stattgefunden hat.</p> <p>Die Ergebnisse der REWIND-Studie sind vor dem Hintergrund des eingeschlossenen breiten Patientenkollektivs, mit einem vergleichsweise niedrigen mittleren Ausgangs-HbA1c (HbA1c: 7,3%), einem relativ hohen</p>	<p>wurde. Zudem erfolgte die Behandlung mit Dulaglutid mit der zweifachen Dosis als die empfohlene Dosierung gemäß Fachinformation für die Dulaglutid-Monotherapie vorgibt. In der Gesamtschau lassen sich keine aussagekräftigen Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der (antidiabetischen) Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Der Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe b)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder • Metformin + Empagliflozin oder • Metformin + Liraglutid <p>Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten.</p> <p>Es wurde die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie REWIND vorgelegt, in der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit einem HbA1c-Wert $\leq 9,5$ %, und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurden. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß nationalem Standard. Die mediane Beobachtungszeit lag bei 5 Jahren.</p> <p>In der Studie REWIND wurden die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffe Liraglutid bzw. Empagliflozin nur in sehr geringem Maße eingesetzt, obwohl beide Wirkstoffe gemäß Leitlinien aufgrund des nachgewiesenen Vorteils bei der Vermeidung von</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anteil an Frauen (46,3%) und mittlerem Alter von 66 Jahren auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p> <p>Die Ergebnisse der REWIND-Studie sind erstmalig unter den CVOT mit GLP-1-für die Behandlung des breiten Patientenkollektivs der Menschen mit T2DM von Bedeutung, können auf die Mehrheit der T2DM-Patienten übertragen werden und liefern somit wichtige Evidenz, die über die bisher verfügbaren Daten aus kardiovaskulären Endpunktstudien zu GLP-1-RA hinausgeht.</p> <p>Der primäre Endpunkt MACE-3 wurde mit einer Hazard Ratio (HR): 0,88 [0,79;0,99]; p=0,026 erreicht. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Dulaglutid-Behandlungsarmes zeigen sich für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte: nicht-tödlicher Schlaganfall, Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich), kombinierter mikrovaskulärer Endpunkt (bestehend aus den Komponenten Nephropathie und Diabetische Retinopathie bzw. deren Teilkomponenten), verschiedene Nierenendpunkte (Nephropathie, Entwicklung einer klinischen Proteinurie, andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion, andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse) bzw. schwerwiegende immunvermittelte und allergische / Überempfindlichkeitsreaktionen.</p> <p>Ein signifikanter Nachteil resultierte aus dem Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (UE) (hauptsächlich aufgrund vorübergehender gastrointestinaler Ereignisse).</p> <p>Der Beleg für einen beträchtlichen ZN für Dulaglutid gilt aufgrund der besonderen Versorgungsrelevanz der REWIND-Studie und wie auch in vorangegangenen Bewertungen zu Produkten mit CVOT bei T2DM für alle betrachteten AWG (A-D) für erwachsene Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (4, 5).</p>	<p>Todesfällen ausdrücklich bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko empfohlen werden. Vor diesem Hintergrund kann nicht mit hinreichender Sicherheit von einer angemessenen antidiabetischen Behandlung der Patienten im Vergleichsarm ausgegangen werden. Damit ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht mit ausreichender Sicherheit möglich. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen Teil der Patienten möglicherweise kein Eskalationsbedarf zu Studienbeginn bestand. Nichtsdestotrotz wird die Studie aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Patienten, der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte und der medianen Beobachtungsdauer von ca. 5 Jahren insgesamt für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet.</p> <p>In der Kategorie Morbidität im kombinierten Endpunkt „MACE“ (bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall), in der Einzelkomponente „nicht tödlicher Schlaganfall“ sowie im Endpunkt „andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“ zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid gegenüber der Kontrolle. Im Gegensatz dazu zeigt sich in der Kategorie Nebenwirkungen ein statistisch signifikanter Nachteil von Dulaglutid in den Endpunkten „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ und „gastrointestinale Erkrankungen“, jeweils bei den PT „Übelkeit“ und „Diarrhö“. Bei den übrigen Endpunkten, einschließlich Endpunkte der Kategorie Mortalität (Gesamt mortalität, kardiovaskulärer Tod, tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher Schlaganfall) lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte der Kategorie Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>AWG D:</u> Der beträchtliche ZN basierend auf den Ergebnisse der Studie AWARD-7 für Patienten mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung resultiert aus den statistisch signifikanten Vorteilen der Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro bei den Endpunkten der Nicht-schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien, Nächtlichen Hypoglykämien sowie Schweren Hypoglykämien (6)</p> <p>Im Spezifischen Teil dieser Stellungnahme äußert sich Lilly zu folgenden thematischen Aspekten. Sofern bestimmte Aspekte in der Nutzenbewertung durch das IQWiG mehrfach adressiert werden, werden diese in der Stellungnahme gemeinsam abgehandelt.</p> <p>1. <u>AWG – D (Dulaglutid in Kombination mit Insulin): Einreichung der Studie AWARD-4 und zusätzlicher Analysen</u></p> <p>2. <u>AWG – D (Dulaglutid in Kombination mit Insulin): AWARD-7</u></p> <p>2.1. Anerkannter beträchtlicher Zusatznutzen durch das IQWiG</p> <p>2.2. Nächtliche Hypoglykämien</p> <p>2.3. Auswertung unter Ausschluss der Notfallmedikation</p> <p>2.4. Verzerrungspotential durch Studienabbrüche</p> <p>3. <u>AWG – E: Anerkennung der REWIND-Studie</u></p> <p>3.1. Darstellung der REWIND Gesamtpopulation</p> <p>3.2. Therapie-Eskalationsbedarf in der REWIND-Studie</p> <p>3.3. Antidiabetische Begleitmedikation</p> <p>3.4. Kardiovaskuläre Begleitmedikation</p> <p>3.5. Standard of Care bezogen auf den deutschen Versorgungskontext</p>	<p>Unter Berücksichtigung der nicht mehr als geringfügigen positiven Effekte in den Kategorien Morbidität, sowie der negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und in Anbetracht der oben genannten methodischen Limitationen der Studie REWIND wird insgesamt kein Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>Zudem wurde die randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie AWARD-6 vorgelegt. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid gegenüber Liraglutid, jeweils in Kombination mit Metformin, bei Patienten, deren Blutzucker unter einer Metformin-Vortherapie nicht ausreichend kontrolliert war. Für die vorliegende Bewertung wurde eine Teilpopulation an Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung der AWARD-6-Studie vorgelegt. Auf Basis der Studie AWARD-6 können keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid in dieser Patientengruppe abgeleitet werden, da keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorliegen.</p> <p>In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe c)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin + Metformin oder • Humaninsulin + Empagliflozin oder • Humaninsulin + Liraglutid • Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3.6. Anerkennung patientenrelevanter Endpunkte aus der REWIND-Studie</p> <p>4. <u>AWG– B (AWARD-6-Studie)</u></p> <p>4.1. Definition der manifesten CVD gemäß REWIND Kriterien</p> <p>4.2. Ergänzende Darstellung der Verläufe von BMI und Gewicht</p> <p>5. <u>Epidemiologie / Kosten</u></p>	<p>Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten.</p> <p>Es wurde die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie REWIND vorgelegt.</p> <p>Es wird auf die o.g. Ausführungen zur Studie REWIND unter Patientenpopulation b verwiesen.</p> <p><u>Patientengruppe d)</u></p> <p><u>Patientengruppe d1)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin, oder Empagliflozin oder Liraglutid) <p>Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten.</p> <p>Für die Bewertung von Dulaglutid in der Kombinationstherapie mit Insulin in dieser Patientengruppe bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 ohne Niereninsuffizienz werden die Ergebnisse der Studie AWARD-4 aus dem Beschluss vom 16. Juli 2015 berücksichtigt. Die Studie AWARD-4 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte offene Studie, in die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen wurden, die vor Aufnahme in die Studie unter einer optimierten und stabilen Insulindosierung im Rahmen einer</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>konventionellen Insulintherapie einen HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$ und $\leq 11,0\%$ aufwiesen. Verglichen wurden die Kombinationstherapien aus Dulaglutid mit Insulin lispro gegenüber Insulin glargin mit Insulin lispro für eine Dauer von 52 Wochen.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich für Kombination aus Dulaglutid mit Insulin lispro ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen gegenüber dem Vergleichsarm. Im Gegensatz dazu ergeben sich statistisch signifikante Nachteile für Dulaglutid im Kombination mit Insulin lispro gegenüber der Kontrolle beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, insbesondere bei den PT Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Appetitlosigkeit und Erbrechen. Bei den übrigen Endpunkten lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor.</p> <p>Aufgrund des offenen Studiendesigns wird von einem hohen Verzerrungspotential bei den Ergebnissen aller eingeschlossenen Endpunkte der Studie AWARD-4 ausgegangen.</p> <p>Darüber hinaus wurde die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie REWIND vorgelegt. Es wird auf die o.g. Ausführungen zur Studie REWIND unter Patientenpopulation b verwiesen.</p> <p>In der Gesamtschau wird auf Basis der Studie AWARD-4 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro in dieser Patientengruppe abgeleitet.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Patientengruppe d2)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin, oder Liraglutid) <p>Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro in dieser Patientengruppe bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz wurde die Studie AWARD-7 vorgelegt.</p> <p>Die Studie AWARD-7 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte offene Studie, in die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und moderater bis schwerer chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4) gemäß Leitlinie der National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK KDOQI) eingeschlossen wurden, die unter einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika einen HbA1c-Wert zwischen $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,5\%$ aufwiesen. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber einer offenen Therapie mit Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro. Für die Nutzenbewertung liegen Daten mit einer 52-wöchigen Behandlungsdauer vor.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro, bei der Vermeidung von nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien (Plasmaglukoseschwellenwert ≤ 54 mg/dl, sowie ergänzend < 70 mg/dl) und schweren Hypoglykämien.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Demgegenüber ergeben sich statistisch signifikante Nachteile von Dulaglutid beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, hierbei insbesondere bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Bei den übrigen Endpunkten, einschließlich einer „Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium“ lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte der Kategorie Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <p>Aufgrund des offenen Studiendesigns wird von einem hohen Verzerrungspotential bei den Ergebnissen aller eingeschlossenen Endpunkte ausgegangen.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro in dieser Patientengruppe abgeleitet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7 (und S. 44)	<p><u>1. AWG – D (Dulaglutid in Kombination mit Insulin): Einreichung der Studie AWARD-4 und zusätzlicher Analysen</u></p> <p>IQWiG Bewertung: „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.“ (1)</p> <p>Stellungnahme von Lilly:</p> <p>Wie bereits im aktuellen Nutzendossier dargelegt (6), hatten wir die Ergebnisse der Studie AWARD-4 nicht erneut im Dossier vorgelegt, da wir davon ausgingen, dass es einen Transfer von der Erstbewertung 2015 von Dulaglutid zur erneuten aktuellen Bewertung geben würde. Insbesondere auch, weil es keine neuen wissenschaftlichen Daten zu AWARD-4 gibt. Der G-BA hatte die AWARD-4 damals vollständig bewertet, und hatte basierend auf den Ergebnissen der Studie AWARD-4 einen Anhaltspunkt für einen geringen ZN gegenüber der ZVT festgestellt (7). Diesen Standpunkt der Einreichung von ausschließlich neuer Evidenz haben wir im Beratungsgespräch mit dem G-BA unter Auflistung der relevanten Studien adressiert. Nach unserem Verständnis ergab sich aus dem Beratungsgespräch und auch durch die Vorprüfung keine gegenteilige Darstellung von Seiten</p>	<p><u>Patientengruppe d)</u></p> <p>In Patientengruppe d) sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 umfasst, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.</p> <p>Für die Bewertung der Studie REWIND bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko wird auf die o.g. Ausführungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten verwiesen.</p> <p>d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz</p> <p>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>Für die vorliegende erneute Nutzenbewertung von Dulaglutid wären nach dem allgemein anerkannten Vorgehen in der evidenzbasierten Medizin alle Studien im zugelassenen Anwendungsgebiet von Dulaglutid einzubeziehen, einschließlich der relevanten Studie AWARD-4 in der Patientenpopulation d1). Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Studie AWARD-4 nicht eingereicht. Mit den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des G-BA. Wir gingen davon aus, dass keine erneute Aufnahme der bereits im alten Verfahren eingereichten Evidenz (einschließlich AWARD-4-Studie) erforderlich ist. Es war nicht unsere Absicht Evidenz vorzuenthalten. Selbstverständlich reichen wir mit dieser Stellungnahme gerne die Ergebnisse der AWARD-4-Studie erneut ein, um eine Vollständigkeit der Evidenz und des Dossiers zu gewährleisten (siehe Abbildung-1 nachfolgend sowie die Tabelle-1 und Tabelle-2 im Anhang (8) und das als Referenz vollständig beigefügte Modul 4D, 2015 (9)).</p> <p>Die AWARD-4-Studie wird im AWG D getrennt von der AWARD-7 Studie betrachtet. Eine Zusammenfassung anhand einer Meta-Analyse ist nicht sinnvoll, da die Studien zwei weitgehend disjunkte Patientenpopulationen beinhalten.</p> <p>Während in der AWARD-7-Studie ausschließlich Patienten mit moderater und schwere Nierenerkrankung (Stadium 3-4) eingeschlossen wurden, waren in der AWARD-4-Studie Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung Stadium ≥ 4 von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Populationen der Studien AWARD-4 und AWARD-7 überschneiden sich somit lediglich bezüglich des Stadiums 3 einer chronischen Nierenerkrankung. Der Anteil Patienten in der Studie AWARD-4 mit einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium 3 betrug lediglich ca. 5%. Daher behandeln die Studien AWARD-4 und AWARD-7 zwei weitgehend disjunkte Patientenpopulationen und die Ergebnisse dieser beiden Studien sind für die jeweilige Patientenpopulation unabhängig</p>	<p>nachgereichten Module 1 und 4 aus dem ersten Dossier von Dulaglutid vom 2. Februar 2015 sowie die neuen Analysen zu den kardiovaskulären Endpunkten, kommt der pharmazeutische Unternehmer zumindest formal der Verpflichtung zur Vorlage der gesamten Evidenz nach. Da der pharmazeutische Unternehmer insgesamt nicht auf alle dargestellten Kritikpunkte in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 16. Juli 2015 sowie im IQWiG-Bericht zur Nutzenbewertung A15-07 vom 29. April 2015 eingegangen ist, werden die zusätzlichen Auswertungen nicht berücksichtigt.</p> <p>Da zum einen keine metaanalytischen Auswertungen der Studien AWARD-4 und AWARD-7 (s.u.) durchgeführt werden können, und nicht davon ausgegangen wird, dass weitere Datenschnitte zur Studie AWARD-4 vorliegen, werden ausnahmsweise für die vorliegende Bewertung die Ergebnisse aus dem Beschluss vom 16. Juli 2015 berücksichtigt.</p> <p>Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro wird die direkt vergleichende Studie AWARD-4 herangezogen.</p> <p>Studie AWARD-4</p> <p>Bei der Studie AWARD-4 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie (Phase III) mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen. Die Studie war doppelblind für</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>voneinander zu betrachten (6). Wie auch das IQWiG anmerkt, ist eine Meta-Analyse der AWARD-4 mit der AWARD-7-Studie daher nicht sinnvoll (1).</p> <p>Gerne stellen wir mit dieser Stellungnahme im Folgenden sowie im Anhang (Tabelle-1 und Tabelle-2) die Ergebnisse der AWARD-4-Studie erneut dar um die Evidenz im AWG D vollumfänglich aufbereitet vorzulegen und die Vollständigkeit der Evidenz herzustellen. Einige wenige ergänzte Auswertungen, die in den Tragenden Gründen des Beschlusses von 2015 zur AWARD-4-Studie angemerkt wurden, werden angefügt.</p> <p>Die Studie AWARD-4 vergleicht die Behandlung mit Dulaglutid (0,75/1,5 mg/Woche) gegenüber Insulin glargin jeweils in Kombination mit dem kurzwirksamen Insulin lispro mit oder ohne Metformin. In den Behandlungsgruppen waren entsprechend entweder beide Insuline (basal und prandial) oder das prandiale Insulin nach den im Studienprotokoll vorgegebenen Algorithmen zieltriiert (9).</p> <p>Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit T2DM, 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. Gemäß den Einschlusskriterien wurden in die Studie AWARD-4 Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$ und $\leq 11,0\%$ eingeschlossen. Der mittlere HbA1c-</p>	<p>die unterschiedlichen Dosierungen der Prüfintervention und offen für die Vergleichsintervention. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten 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. Gemäß den Einschlusskriterien wurden in die Studie AWARD-4 Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$ und $\leq 11,0\%$ eingeschlossen. Der mittlere HbA1c-Ausgangswert lag zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen bei 8,5 % und bei etwa 55 % der Patienten unter 8,5 %.</p> <p>Es wurden 884 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert drei Behandlungsarmen zugeteilt: Die Patienten erhielten entweder Dulaglutid 0,75 mg wöchentlich (293 Patienten), Dulaglutid 1,5 mg wöchentlich (295 Patienten) oder das langwirksame Insulin-Analogon Insulin glargin (296 Patienten), jeweils in Kombination mit dem kurzwirksamen Insulin lispro (Bolusinsulin) mit oder ohne Metformin (≥ 1500 mg/Tag). Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin wurden die Ergebnisse des Dulaglutid-Arms mit der Dosierung von 1,5 mg/Woche herangezogen, da es sich gemäß Fachinformation um die empfohlene Wochendosis handelt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ausgangswert lag zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen bei 8,5% und bei etwa 55% der Patienten unter 8,5%.</p> <p>Für die Bewertung des ZN von Dulaglutid in Kombination mit Insulin wurden vom G-BA 2015 ausschließlich die Ergebnisse des Dulaglutid-Arms mit der Dosierung von 1,5 mg/Woche herangezogen (10) und basierend auf der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) unter Dulaglutid ein Anhaltspunkt für einen geringen ZN bestimmt (siehe Abbildung-1).</p> <p>Abbildung-1: Ergebnisse der Studie H9X-MC-GBDD (AWARD-4) mit T2DM Patienten aus dem G-BA Beschluss 2015</p>	<p>Die Studie umfasste nach der Screeningphase eine 9-wöchige Einleitungsphase, eine 52-wöchige Behandlungsphase und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 26 Wochen.</p> <p>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 drei 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 drei 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). Somit wurde in beiden Behandlungsarmen eine zielwertgerichtete Insulintherapie mit dem Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung durchgeführt.</p> <p><u>Zu den Ergebnissen der Studie AWARD-4:</u></p>

Studie AWARD-4⁷

<u>Endpunktkategorie</u>	<u>Intervention</u> Dulaglutid + Insulin lispro +/- Metformin		<u>Kontrolle</u> Insulin glargin + Insulin lispro +/- Metformin		<u>Intervention vs.</u> <u>Kontrolle</u>
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<u>Mortalität</u>					
Gesamtmortalität	295	1 (0,3)	296	3 (1,0)	0,37 [0,05; 2,62]; 0,624 ^a
<u>Morbidität</u>					
Kardiovaskuläre Morbidität ^c	295	5 (1,7)	296	12 (4,1)	
	N ^b	Änderung Studienende MW (SE) in kg	N ^b	Änderung Studienende MW (SE) in kg	MWD [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	279	-0,46 ^a (1,01)	282	-0,18 ^a (1,01)	-0,28 [-3,08; 2,52] ^d 0,815
Körpergewicht	225	0,34 ^f (0,32)	232	3,65 ^f (0,31)	-3,31 [-4,17; -2,45] < 0,001
<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u>					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					
<u>Nebenwirkungen</u>					
UE	295	223 (75,6)	296	211 (71,3)	
SUE ^{g,h}	295	27 (9,2)	296	54 (18,2)	0,50 [0,33; 0,77] 0,001
Abbruch wegen UE ^{h,i}	295	31 (10,5)	296	9 (3,0)	3,46 [1,67; 7,13] ^d < 0,001 ^f
schwere Hypoglykämien ^k	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.				
symptomatische Hypoglykämien ^l (Blutzucker < 54 mg/dl)	295	198 (68,0)	296	204 (69,2)	0,98 [0,88; 1,10] 0,772
symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	295	237 (80,3)	296	247 (83,4)	0,96 [0,89; 1,04] ^d 0,391 ^f

⁷ Daten aus IQWiG Nutzenbewertung A 15-07 vom 29. April 2015; RCT; Studie AWARD-4; direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro +/- Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro +/- Metformin.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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 und Morbidität

Gesamtmortalität

In der Studie AWARD-4 wurden Todesfälle nur als Sicherheitsendpunkte erfasst. Es traten in den Behandlungsarmen insgesamt wenige Todesfälle auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen.

Kardiovaskuläre Morbidität

Der Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als Anzahl der Patienten mit mindestens einem adjudizierten kardiovaskulären Ereignis operationalisiert, zusammengesetzt aus tödlichen kardiovaskulären und nicht-tödlichen²⁷ kardiovaskulären Ereignissen (SOC für kardiale Ereignisse). Der pharmazeutische Unternehmer stellt die Gesamtereignisraten dar, nicht jedoch die Ergebnisse der einzelnen Komponenten. Aufgrund der fehlenden Darstellung der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes erfolgt keine Bewertung dieses Endpunktes.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Daten zum Gesundheitszustand wurden mithilfe des EQ-5D VAS (visuelle Analogskala des Euro-QoL-5D Fragebogens) erhoben. Im direkten Vergleich zeigte sich kein statistisch signifikanter

Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention Dulaglutid + Insulin lispro +/- Metformin		Kontrolle Insulin glargin + Insulin lispro +/- Metformin		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Nebenwirkungen (Fortsetzung)					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	295	142 (48,1)	296	54 (18,2)	2,64 [2,02; 3,45] ^d < 0,001 ⁱ
Übelkeit	295	76 (25,8)	296	10 (3,4)	7,63 [4,02; 14,45] ^d < 0,001 ⁱ
Diarrhö	295	50 (16,9)	296	18 (6,1)	2,79 [1,67; 4,66] ^d < 0,001 ⁱ
Erbrechen	295	36 (12,2)	296	5 (1,7)	7,22 [2,88; 18,15] ^d < 0,001 ⁱ
Dyspepsie	295	27 (9,2)	296	1 (0,3)	27,09 [3,71; 198,07] ^d < 0,001 ⁱ
Appetitlosigkeit	295	27 (9,2)	296	0 (0)	55,19 [3,38; 900,51] ^m < 0,001 ⁱ
Pankreatitis	295	0 (0)	296	0 (0)	n. b.
Reaktionen an der Injektionsstelle	295	1 (0,3)	296	0 (0)	3,01 [0,12; 73,59] ⁿ 0,349 ⁱ
HbA1c-Veränderungen^{8, 9}					
	N	Änderung Studienende MW (SE)	N	Änderung Studienende MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert
	273	-1,48 (0,08)	276	-1,23 (0,08)	-0,25 [-0,42; -0,07] ^d 0,005

- a: Peto OR
b: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
c: Daten zur kardiovaskulären Morbidität sowie zu weiteren mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen sind für die Bewertung eines Zusatznutzens nicht verwertbar bzw. liegen nicht vor. Für den Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität werden nur die Ereignisraten dargestellt.
d: Eigene Berechnung des IQWiG.
e: Änderung am Studienende berechnet mittels eines ANCOVA-Modells mit LOCF zur Differenz der Änderungen zu Studienbeginn zwischen den Therapiearmen, adjustiert für Wert zu Studienbeginn, Land und Metforminbehandlung.
f: MMRM-Auswertung der ITT-Population.
g: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. Aus den vorliegenden Unterlagen zur Studie ergibt sich kein Anzeichen dafür, dass das Ergebnis unter Einbeziehung der Ereignisse zu Hypoglykämien unterschiedlich war.
h: Ergebnisse bis Woche 52.
i: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. Beim Endpunkt Abbrüche wegen UE brachen 0 vs. 1

Unterschied zwischen Dulaglutid und Insulin glargin, jeweils in der Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin.

Lebensqualität

Für die in der Studie AWARD-4 eingesetzten Erhebungsinstrumente (EQ-5D, APPADL/IW-SP und LBSS) lag keine adäquate Validierung für die Zielpopulation vor. Es liegen in der Studie AWARD-4 somit keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Gesamtraten

Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE (Patienten mit ≥ 1 SUE) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied 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 ohne Häufung in einem Bereich auf. Unter dem Endpunkt SUE wurden auch Hypoglykämien erfasst, es ergibt sich jedoch kein Anzeichen dafür, dass das Ergebnis mit oder ohne Einbeziehung der Ereignisse zu Hypoglykämien unterschiedlich war.

Abbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (UE)

Die Behandlung mit Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin, führt zu einem statistisch signifikanten größeren Anteil von Patienten mit Abbruch wegen UE für den Zeitraum bis Woche 52. Unter dem Endpunkt Abbruch wegen UE wurden auch Hypoglykämien erfasst, das Ergebnis bleibt jedoch auch nach Abzug der Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant. Übelkeit und Dyspepsie aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ waren die häufigsten Abbruchgründe aufgrund von UE im Dulaglutid-Arm. Im

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der G-BA hat in seinen Tragenden Gründen 2015 (10) angemerkt, dass insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei T2DM entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des ZN vorliegen würden. Zudem merkt der G-BA an, dass der pU die Gesamtereignisraten der kardiovaskulären Morbidität darstellt, nicht jedoch die Ergebnisse der einzelnen Komponenten. Aufgrund der fehlenden Darstellung der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes erfolgte keine Bewertung dieses Endpunktes.</p> <p>Lilly reichte mit dem vorliegenden Dossier die CVOT REWIND ein, die umfangreiche Daten zum Einfluss von Dulaglutid auf die kardiovaskuläre (CV)- und zerebrovaskuläre (ZV) Morbidität und Mortalität enthält. Zusätzlich liefert Lilly eine neue Auswertung aus der AWARD-4-Studie zu den kombinierten Endpunkten „CV Morbidität“, „ZV Morbidität“ und „vaskuläre Morbidität“ nach, und stellt die Ergebnisse der Einzelkomponenten dar (Anhang Tabellen-3 bis 16).</p> <p>CV Morbidität:</p> <p>Insgesamt traten bei 5 Patienten im Dulaglutid 1,5 mg- und 12 Patienten im Insulin glargin-Arm adjudizierte CV-Ereignisse auf (Relatives Risiko (RR): 0,42 [0,15;1,17]; p=0,138). Kein CV-Ereignis im Dulaglutid- und 2 CV-Ereignisse im Insulin-Arm verliefen tödlich (Peto Odds-Ratio, OR: 0,14 [0,01;2,17]; p=0,499) (ein Patient im Insulin glargin-Arm hatte erst 2 nicht-tödliche Ereignisse und im späteren</p>	<p>Kontroll-Arm waren weder Übelkeit noch Dyspepsie ursächlich für einen Therapieabbruch.</p> <p><u>Spezifische unerwünschte Ereignisse</u></p> <p><i>Symptomatische Hypoglykämien</i></p> <p>Es wurden die Ergebnisse zu den Endpunkten zu Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik als auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (< 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Für die Endpunkte zu symptomatischen Hypoglykämien mit den Blutzuckergrenzwerten von < 54 md/dl sowie ≤ 70 mg/dl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Zeitraum bis Woche 52.</p> <p><i>Schwere Hypoglykämien</i></p> <p>In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA), das Kriterium der Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verlauf ein tödliches CV-Ereignis). Die Anzahl an Patienten mit nicht-tödlichen CV-Ereignissen waren 5 im Dulaglutid und 11 im Insulin-Arm (RR: 0,46 [0,16;1,30]; p=0,204). Bei Betrachtung der einzelnen CV-Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt, Revaskularisation der Koronararterien) konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (siehe Anhang Tabelle-5).</p> <p>ZV Morbidität: In beiden Behandlungsarmen traten bei jeweils 2 Patienten ZV-Ereignisse auf (zerebrale Ischämie und Ohnmacht im Dulaglutid-Arm und Ischämischer Schlaganfall und Revaskularisation der Koronararterien im Insulin-Arm). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamtrate und in den Einzelkomponenten (siehe Anhang Tabelle-6 und 7). Es traten keine tödlichen ZV-Ereignisse auf.</p> <p>Vaskuläre Morbidität: Insgesamt traten bei 18 Patienten im Dulaglutid und 24 Patienten im Insulin-Arm vaskuläre Ereignisse auf (RR: 0,75 [0,42;1,34]; p=0,343). Die Einzelkomponenten des Endpunktes vaskuläre Ereignisse werden in Anhang-Tabelle-8 und 9 gezeigt. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamtrate und in allen Einzelkomponenten waren nicht signifikant.</p>	<p>Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Für diesen Endpunkt lagen somit keine verwertbaren Daten vor.</p> <p><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in der Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin.</p> <p><i>Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Appetitlosigkeit und Erbrechen</i> Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der <i>Preferred Terms (PT) Übelkeit, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Dyspepsie sowie Erbrechen</i> berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie sowie Appetitlosigkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ergebnisse für den Vergleich zwischen Dulaglutid 0,75 mg und Insulin glargin wurden ergänzend dargestellt (Anhang Tabelle 10 bis 16).</p> <p>Des Weiteren merkte das IQWiG in seiner Bewertung 2015 bezüglich schwerer Hypoglykämien an: „In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pU im Dossier (wie auch in den Guidelines der europäischen Zulassungsbehörde) das Kriterium der Fremdhilfe ein (11). Dieses schließt nach Angaben des pU auch die aktive Gabe von Kohlenhydraten ein. Es ist daher nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die intravenöse Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Daher wurden die vom pU vorgelegten Daten nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen“ (11).</p> <p>Lilly liefert zusätzlich eine neue Auswertung aus der AWARD-4-Studie nach, in der der Endpunkt gemäß G-BA Definition ausgewertet wird</p>	<p>werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-4 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt²⁸.</p> <p><i>Pankreatitis</i></p> <p>Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdomineller Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee beurteilt und adjudiziert. In keinen der beiden relevanten Behandlungsarmen traten Pankreatitiden auf.</p> <p><i>Reaktionen an der Injektionsstelle</i></p> <p>Reaktionen an der Injektionsstelle wurden als weitere spezifische Nebenwirkungen erhoben. Diese wurden mithilfe von mehreren MedDRA-Terms klassifiziert und beinhalteten (lokale) Ereignisse, die mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder, die von den Prüfarzten als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz. Es treten keine Behandlungsunterschiede zwischen der den relevanten Behandlungsarmen auf.</p>

²⁸ Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBDD_Studienbericht, Zeitpunkt 52 Wochen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Definition und Vorgehen wie in Modul 4D und 4E der aktuellen Nutzenbewertung, Vgl. Tabelle 4-37 Modul 4D und 4-108 Modul 4E.).</p> <p>Auch bei erneuter Auswertung der schweren Hypoglykämien gemäß G-BA Definition wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl an Patienten mit schweren Hypoglykämien zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Insulin glargin festgestellt. Es traten in beiden Armen bei jeweils 10 Patienten schwere Hypoglykämien auf (RR: 1,00 [0,42;2,37]; p=0,994), sowohl bei Ausschluss als auch bei Einschluss von Ereignissen nach Rescue-Therapie.</p> <p>Auch zwischen Dulaglutid 0,75 mg und Insulin glargin wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl an Patienten mit schweren Hypoglykämien festgestellt. Es traten bei 5 Patienten im Dulaglutid 0,75 mg-Arm schwere Hypoglykämien auf (RR: 0,51 [0,17;1,46]; p=0,198), bzw. bei 6, unter Berücksichtigung von Ereignissen nach Rescue-Therapie als Sensitivitätsanalyse (RR: 0,61 [0,22;1,65]; p=0,321).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Nachweis des ZN von Dulaglutid gegenüber der ZVT im vorliegenden AWG D wurde bereits durch die Studie AWARD-4 (siehe vorangegangene Nutzenbewertung aus dem Jahr 2015) für Patienten mit T2DM, die mit Dulaglutid in Kombination mit Insulin behandelt werden, erbracht. Basierend auf den Ergebnissen der Studie AWARD-4 hat der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen ZN gegenüber</p>	<p>Ergänzende Endpunkte</p> <p><i>HbA1c Änderung</i></p> <p>Bei der Änderung im HbA1c-Wert von Studienbeginn an bis zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid. Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.</p> <p><i>Körpergewicht</i></p> <p>Bei der Änderung des Körpergewichts zeigt sich statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid. Der Endpunkt „Körpergewicht“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der ZVT festgestellt. Die mit dieser Stellungnahme eingereichte vollumfängliche Evidenz der AWARD-4-Studie inklusive der zusätzlichen Analysen aus der AWARD-4-Studie stellt die Vollständigkeit der vorhandenen Daten im AWG D her. Da die Evidenz, die zu einem Anhaltspunkt für einen geringen ZN in der ersten Nutzenbewertung geführt hat, unverändert ist, und die zusätzlichen Analysen aus der AWARD-4-Studie keinen fazitrelevanten Einfluss haben, ist für die AWARD-4-Studie ein Anhaltspunkt für einen ZN für das AWG D im neuen Beschluss erneut festzustellen.</p> <p>Das Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung basierend auf der REWIND und AWARD-7-Studie sind hiervon unabhängig zusätzlich festzustellen.</p>	
S. 8 ff.	<p><u>2. AWG D (Dulaglutid in Kombination mit Insulin) (Studie AWARD-7)</u></p> <p>2.1. Anerkannter Zusatznutzen durch das IQWiG</p> <p>IQWiG Bewertung</p> <p>Das IQWiG leitet in der Nutzenwertung im AWG D für Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro ab. Der ZN gilt jedoch nur für diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen eine Therapie mit</p>	<p><u>Patientengruppe d)</u></p> <p>In Patientengruppe d) sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 umfasst, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.</p> <p>Für die Bewertung der Studie REWIND bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko wird auf die o.g. Ausführungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten verwiesen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 101	<p>einem kurz wirksamen Insulin und Blutzuckerzielwerte oberhalb des normnahen Bereichs angestrebt werden (1).</p> <p>Stellungnahme von Lilly</p> <p>Das IQWiG erkennt damit den beträchtlichen ZN für Dulaglutid, basierend auf den Ergebnissen der AWARD-7-Studie für Patienten mit T2DM und moderater oder schwerer chronischer Nierenerkrankung gegenüber Insulin glargin in dieser Population an. Dieser ZN beruht auf Vorteilen bezüglich nicht-schwerer symptomatischer, bestätigter Hypoglykämien und schweren Hypoglykämien.</p> <p>2.2 Nächtliche Hypoglykämien</p> <p>IQWiG Bewertung „In Fragestellung D liegen zudem Auswertungen zu nächtlichen, bestätigten Hypoglykämien vor. Diese werden entgegen dem Vorgehen des pU nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. In die Auswertung gingen jegliche Hypoglykämien, unabhängig von Schweregrad oder Symptomatik ein, die durch einen PG < 54 mg/dl bestätigt wurden und während der Nacht (Zeitraum zwischen Schlafengehen und Aufwachen) auftraten. Nicht symptomatische Blutzuckerabweichungen werden jedoch nicht als patientenrelevant erachtet.“</p> <p>Unabhängig davon sind Unterschiede beim Auftreten von Hypoglykämien zu bestimmten Tageszeiten schwer zu interpretieren. Auch in den Empfehlungen der ADA und der European Association for</p>	<p>d2) bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m²</p> <p>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz, die mit einer Vorbehandlung mit Insulin mit oder ohne einem oralen Antidiabetikum nicht ausreichend kontrolliert werden, wurde die Studie AWARD-7 für einen Vergleich von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro, vorgelegt.</p> <p>Studie AWARD-7</p> <p>Die Studie AWARD-7 ist eine dreiarmlige, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase-III-Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. In die Studie wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 und moderater bis 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</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>the Study of Diabetes finden sich keine Angaben, die eine differenzierte Betrachtung nach Tageszeiten empfehlen [60,61]. Zudem gibt es Anhalte dafür, dass das zeitliche Auftreten von Hypoglykämien in Verbindung mit dem jeweiligen Wirkprofil des verwendeten Insulins auch vom Zeitpunkt der Gabe abhängen kann. In der Fachinformation von Insulin glargin [46] wird etwa darauf hingewiesen, dass es bei der Verwendung von Insulin glargin aufgrund der länger anhaltenden Wirkung vermehrt zu Hypoglykämien in den frühen Morgenstunden kommen kann. In der vorliegenden Studie AWARD-7 sollte Insulin glargin vor dem Schlafengehen verabreicht werden, während im Vergleichsarm Dulaglutid 1-mal wöchentlich zu derselben Tageszeit verabreicht wird, sodass das Ergebnis potenziell verzerrt sein könnte. Daher wäre das Ergebnis auch bei richtiger Operationalisierung nicht interpretierbar.“</i></p> <p>Stellungnahme von Lilly</p> <p>Lilly liefert eine zusätzliche Analyse der nächtlichen nicht-schweren symptomatischen, bestätigten (<54 mg/dL) Hypoglykämien. Insgesamt traten bei 18 Patienten im Dulaglutid- und bei 36 Patienten im Insulin glargin-Arm nächtliche nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien auf: (RR: 0,51 [0,30;0,86], p=0,010).</p> <p>Mit nächtlichen Hypoglykämien assoziierte Morbidität und Mortalität sind wahrscheinlich größer als bisher realisiert und können Krämpfe, Koma, kardiovaskuläre Ereignisse und beeinträchtigen Lebensqualität, Stimmung und Arbeitsfähigkeit am Folgetag bedingen (12). Es wurde</p>	<p>≥ 15 ml/min/1,73 m². Untersucht wurde der Vergleich einer Kombinationstherapie von Dulaglutid und Insulin lispro, jeweils in zwei verschiedenen Dulaglutid-Dosierungen, mit einer Kombinationstherapie von Insulin glargin und Insulin lispro bei Patienten, die zu Studienbeginn einen HbA1c-Wert zwischen ≥ 7,5 % und ≤ 10,5 % aufwiesen.</p> <p>Insgesamt wurden 577 Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die Behandlungsarme Dulaglutid 0,75 mg pro Woche, Dulaglutid 1,5 mg pro Woche und Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro randomisiert zugeteilt. Für die vorliegende Bewertung wird nur der zulassungsrelevante Behandlungsarm mit Dulaglutid 1,5 mg pro Woche herangezogen. Eine Stratifizierung erfolgte u.a. nach dem Schweregrad der chronischen Nierenerkrankung (Stadium 3a, 3b oder 4).</p> <p>Während der Studie wurde sowohl die Dosis von Insulin glargin im Kontrollarm, als auch die Dosis des dreimal täglich prandial verabreichten Insulin lispro in beiden Studienarmen anhand des Mittelwerts der Nüchternplasmaglukosewerte (NPG) von drei Tagen titriert. Die Therapieziele wurden dabei nicht patientenindividuell festgelegt, sondern es sollte ein durchschnittlicher Glukosewert von < 154 mg/dl erreicht werden. Hierzu wurde Insulin glargin auf einen einheitlichen NPG-Wert von 100 bis 150 mg/dl und Insulin lispro auf</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gezeigt, dass nächtliche Hypoglykämien häufig mit EKG-Veränderungen, wie ventrikulären Extrasystolen, Sinusbradykardie oder einem wechselnden Vorhofsrittmacher einhergehen (13), sodass eine zusätzliche Betrachtung aufgrund der Symptome und Relevanz angebracht erscheint.</p> <p>Speziell den nächtlichen Hypoglykämien kommt daher ebenfalls Relevanz zu. Diese sind vermutlich durch die abendliche Anwendung von Insulin glargin und durch die Wirkung über die Nacht bis zum Frühstück von Insulin glargin bedingt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Anerkennung des Endpunktes „<i>nächtliche nicht-schwere symptomatische, bestätigte (<54 mg/dL) Hypoglykämien</i>“ als Patientenrelevanten Endpunkt und Berücksichtigung zur Ableitung des ZN.</p> <p>2.3. Auswertung unter Ausschluss der Notfallmedikation</p> <p>IQWiG Bewertung</p> <p>Fragestellung B: „Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl und PG < 54 mg/dl) sowie schwere Hypoglykämien liegen für die relevante Teilpopulation der Fragestellung B keine verwertbaren Daten vor, da die vom pU dargestellten Analysen jeweils keine Daten</p>	<p>einen einheitlichen Plasmaglukosewert von 120 bis 180 mg/dl titriert. Der in der Studie 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. Das in der Studie verabreichte Therapieregime im Kontrollarm entsprach einer intensivierten konventionellen Therapie (ICT).</p> <p>Die Patientencharakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Patienten wiesen zu Studienbeginn einen mittleren HbA1c-Wert von 8,6 % auf.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c-Werts zum Ausgangswert nach 26 Behandlungswochen. Weitere Endpunkte waren Endpunkte zur Kategorie Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen bis zur 52. Behandlungswoche.</p> <p><u>Zu den Ergebnissen der Studie AWARD-7</u></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Mortalität und Morbidität</p> <p><i>Gesamtmortalität</i></p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>von Patientinnen und Patienten nach der Gabe einer Notfallmedikation enthalten.“</i></p> <p><i>„Analog zu Fragestellung B werden die nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien in die Bewertung eingeschlossen. Der pU legt allerdings in Modul 4 D Auswertungen vor, in denen Ereignisse bzw. Werte nicht berücksichtigt werden, die nach Gabe einer Notfallmedikation (zusätzliche Therapie aufgrund einer schweren, fortwährenden Hyperglykämie, Anschlussbehandlung nach einem dauerhaften Abbruch der Studienmedikation) auftraten. Dies ist nicht sachgerecht. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden abweichend vom pU die Auswertungen aus den Studienunterlagen unter Berücksichtigung der Daten nach Gabe einer Notfallmedikation herangezogen (1).“</i></p> <p>Stattdessen werden somit vom IQWiG abweichend die Auswertungen aus den Studienunterlagen unter Berücksichtigung der Daten <u>nach</u> Gabe einer Notfallmedikation herangezogen.</p> <p>Durch diese Methodik resultiert gemäß IQWiG für die bestätigten Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) ein nicht mehr als geringfügiger ZN.</p> <p>Stellungnahme von Lilly:</p> <p>In der Dossier-Tabelle 4-12 werden die Antihyperglykämischen Mittel als Notfalltherapie zur Behandlung schwerer, persistierender Hyperglykämie dargestellt.</p>	<p>In der Studie traten nur wenige Todesfälle auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Progression einer Nierenerkrankung im Endstadium</i></p> <p>Der Endpunkt Progression einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD, <i>end-stage renal disease</i>) wurde anhand folgender Ereignisse operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Chronische Nierenerkrankung Stadium V – Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder – eGFR < 15 ml/min/1,73 m². <p>Bei diesem Endpunkt zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Lebensqualität</p> <p>In der Studie AWARD-7 wurden keine Endpunkte der Kategorie Lebensqualität erhoben.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p><u>Gesamtraten</u></p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse</i></p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt erhielten der folgende Anteil der Patienten eine „Rescue-Therapie“ bis Woche 52: Insulin glargin 3 [1,6%] Patienten; Dulaglutid 1,5 mg, 12 [6,6%] Patienten.</p> <p>Daten zu glykämischer Wirksamkeit, Körpergewicht und Hypoglykämien wurden nach Notfallmedikation oder Abbruch der Studienmedikation im Nutzendossier (6) wie auch im Studienbericht zensiert:</p> <p>Im Fall einer „Rescue Medikation“ oder Abbruch der Prüfpräparate, wurden für die Effektivitäts- und Hypoglykämie-Endpunkte lediglich die Daten bis zur Gabe der Notfallmedikation betrachtet.</p> <p>Die Entscheidung gegen die Einbeziehung von Daten nach einer Rescue-Therapie erfolgte aus zwei Gründen:</p> <p>Zum einen um konsistent zum Vorgehen im Studienbericht zu sein. Die primären Analysen im Studienbericht der glykämischen Wirksamkeitsendpunkte, Körpergewicht und hypoglykämische Ereignisse schlossen Daten nach Einsatz von Notfallmedikation oder Therapieabbruch aus. Unterstützende Analysen wurden jedoch durchgeführt, die Daten nach Einsatz von Notfallmedikation oder Therapieabbruch enthielten (14). Die Ergebnisse mit und ohne Daten nach Rescue-Therapie waren konsistent, weshalb nur eine der beiden Varianten im Dossier dargestellt wurde.</p> <p>Zum anderen sehen wir bei der Einbeziehung der Daten nach Rescue-Therapie eine große Verzerrungsgefahr. Als</p>	<p>Zur Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) können keine Aussagen zur statistischen Signifikanz gemacht werden. Bei der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Beim Endpunkt „Abbruch wegen UE“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Dulaglutid im Vergleich zur Kontrolle.</p> <p><u>Spezifische unerwünschte Ereignisse</u></p> <p><i>Nicht schwere, symptomatische Hypoglykämien</i></p> <p>Für diesen Endpunkt wurden nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien mit einem Plasmaglukoseschwellenwert (PG) < 54 mg/dl, und ergänzend ≤ 70 mg/dl berücksichtigt. Sowohl für PG < 54 mg/dl, als auch PG ≤ 70 mg/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro. Dabei war die Blutzuckersenkung im Interventionsarm im Studienverlauf vergleichbar zu der im Vergleichsarm.</p> <p><i>Schwere Hypoglykämien</i></p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Notfallmedikationen wurden verschiedene Insuline, wie beispielsweise Insulin detemir und Insulin glargin verwendet. Bei Auftreten einer Hypoglykämie nach Verwendung solch einer zusätzlichen antihyperglykämische Therapie kann nicht mehr zugeordnet werden, ob das Ereignis durch die Studienmedikation oder das Rescue-Präparat hervorgerufen wurde, bzw. es ist wahrscheinlich, dass die Hypoglykämie durch das Rescue-Medikament (Insulin) bedingt war.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Insgesamt sollte die Dossier-Analyse (bis Rescue-Therapie) als die adäquatere und primäre Auswertung berücksichtigt werden. Wie vom IQWiG in der Nutzenbewertung beschrieben, würden sich außerdem durch Einbeziehung der Daten nach Rescue-Medikation nur geringfügige Änderungen des Ergebnisses bzw. keine fazitrelevante Änderung des ZN ergeben.</p> <p>2.4 Verzerrungspotential durch Studienabbrüche (AWARD-7)</p> <p>IQWiG Bewertung:</p> <p><i>Das IQWiG merkt an, dass für die AWARD-7 Studie das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller eingeschlossenen Endpunkte als hoch eingestuft wird. Bis auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs ergäbe sich das hohe Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen bzw. unklaren Anteils unvollständiger Beobachtungen, wobei für</i></p>	<p>Beim Endpunkt schwere Hypoglykämien ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid und Insulin lispro gegenüber dem Vergleichsarm.</p> <p><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></p> <p>Im Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), hierbei bei den PT „Übelkeit“, „Erbrechen“ und „Diarrhö“, zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Dulaglutid.</p> <p><i>Akute Pankreatitis</i></p> <p>Im Endpunkt „akute Pankreatitis“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Ergänzende Endpunkte</p> <p><i>HbA1c Änderung</i></p> <p>Bei der Änderung im HbA1c-Wert lassen sich keine Aussagen zur statistischen Signifikanz zwischen den Behandlungsarmen machen. Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.</p> <p><i>Körpergewicht und Body Mass Index (BMI)</i></p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>den Endpunkt Gesamtmortalität ein Anteil (>10%) an unvollständigen Beobachtungen vorliegt.</i></p> <p><i>„Den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, inklusive der PTs Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen) hat der pU nicht betrachtet und somit das Verzerrungspotenzial nicht eingeschätzt.“</i></p> <p><i>Den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit den darin enthaltenen Ereignissen Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen zieht der pU in seiner Bewertung nicht heran.“</i></p> <p>Stellungnahme von Lilly:</p> <p>Die Abbruchrate ist in den beiden Studienarmen der AWARD-7-Studie vergleichbar hoch (18,8% versus 16,0%). Auch die mediane und mittlere Beobachtungszeit ist in beiden Gruppen sehr ähnlich (mediane Beobachtungszeit: 52,1 Wochen in beiden Gruppen; mittlere Beobachtungszeit: 46,1 und 48,2 Wochen im Dulaglutid bzw. Insulin glargin-Arm (14).</p> <p>Erkrankungen des GI:</p> <p>Im Ergebnisteil von Modul 4D wurden jeweils die UE von besonderem Interesse gemäß Protokoll dargestellt. Unabhängig davon wurden im Anhang von Modul 4D alle UE nach PT und SOC (einschließlich der GI-Ereignisse) entsprechend präsentiert (6).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund der ähnlichen Rate an Studienabbruchern und ähnlichen Beobachtungszeit ist nicht von einer Verzerrung auszugehen.</p>	<p>Bei der Änderung beim Körpergewichts und BMI zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid. Der Endpunkt „Körpergewicht“, und BMI sind Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.</p> <p><u>Kurzfassung der Bewertung Patientengruppe d2)</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro in dieser Patientengruppe bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz wurde die Studie AWARD-7 vorgelegt.</p> <p>Die Studie AWARD-7 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte offene Studie, in die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und moderater bis schwerer chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4) gemäß Leitlinie der National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK KDOQI) eingeschlossen wurden, die unter einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika einen HbA1c-Wert zwischen $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,5\%$ aufwiesen. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber einer offenen Therapie mit Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro. Für die Nutzenbewertung liegen Daten mit einer 52-wöchigen Behandlungsdauer vor.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro, bei der Vermeidung von nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien (Plasmaglukoseschwellenwert ≤ 54 mg/dl, sowie ergänzend < 70 mg/dl) und schweren Hypoglykämien. Demgegenüber ergeben sich statistisch signifikante Nachteile von Dulaglutid beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, hierbei insbesondere bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Bei den übrigen Endpunkten, einschließlich einer „Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium“ lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte der Kategorie Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <p>Aufgrund des offenen Studiendesigns wird von einem hohen Verzerrungspotential bei den Ergebnissen aller eingeschlossenen Endpunkte ausgegangen.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro in dieser Patientengruppe abgeleitet.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15 ff sowie die Abschnitte ab S. 138 bzw. ab S. 148	<p><u>3. AWG – E: Anerkennung der REWIND--Studie</u></p> <p>Das IQWiG bemängelt in diesen Abschnitten in seiner Nutzenbewertung grundsätzlich zahlreiche Aspekte der REWIND-Studie (1), die im Folgenden zusammengefasst dargestellt und im Anschluss kommentiert werden:</p> <p>3.1 Darstellung der REWIND Gesamtpopulation</p> <p>3.2 Therapie-Eskalationsbedarf in der REWIND-Studie</p> <p>3.3 Antihyperglykämische Begleitmedikation</p> <p>3.4 Kardiovaskuläre Begleitmedikation</p> <p>3.5 Standard of Care gemäß deutschem Versorgungskontext</p> <p>3.6 Anerkennung patientenrelevanter Endpunkte aus der REWIND-Studie</p> <p><u>3.1 Darstellung der REWIND Gesamtpopulation</u></p> <p>IQWiG Bewertung:</p> <p><i>„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.“</i></p>	<p>Studie REWIND</p> <p>Bei der Studie REWIND handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte zweiarmige Studie, die multizentrisch in Afrika, Asien Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt wurde. In die Studie REWIND wurden erwachsene Patienten im Alter von ≥ 50 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert von $\leq 9,5\%$ eingeschlossen; eine untere Grenze für den HbA1c-Wert wurde nicht definiert. Die Patienten wiesen ein hohes kardiovaskuläres Risiko auf, das wie folgt definiert war. Bei Patienten mit einem Mindestalter von 50 Jahren musste eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vorliegen (z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte).</p> <p>Bei Patienten mit einem Mindestalter von 55 Jahren musste eine subklinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vorliegen (z.B. dokumentierte Gefäßstenose von $> 50\%$ in Herzkrankgefäßen, Karotis oder Arterien der unteren Extremitäten oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) dauerhaft < 60 ml/min/1,73 m²).</p> <p>Bei Patienten mit einem Mindestalter von 60 Jahren mussten mindestens zwei Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen vorliegen (z.B. Tabakkonsum oder Hypertonie).</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme von Lilly:</p> <p>Das IQWiG folgt in der aktuellen Nutzenbewertung seiner auch bei früheren Nutzenbewertungen praktizierten Herangehensweise bei Verfahren mit CVOT im Indikationsbereich des T2DM und zieht die jeweiligen Studien u. a. aufgrund einer fehlenden bzw. aufgrund des Design der Studien auch grundsätzlich nicht möglichen Darstellung für die jeweiligen Teilpopulationen (A-D) des G-BA nicht zur Nutzenbewertung heran (15-17). Entsprechend der Spruchpraxis des G-BA wurde in vergleichbaren Fällen und wie z. B. in den Tragenden Gründen von Sitagliptin, Empagliflozin, Dapagliflozin und Semaglutid beschrieben, die gesamte Studienpopulation bei der Ableitung des ZN berücksichtigt (18-21). Der G-BA hat in diesen Fällen anerkannt, dass in diesen Studien Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen wurden und die Gesamtpopulationen, die Patienten mit verschiedenen Vergleichstherapien umfassen, nicht in die verschiedenen Populationen (A-D) nach ZVT aufgeteilt werden können. In Abhängigkeit der jeweiligen CVOT wurden diese Studien entweder aufgrund der Dauer, Größe und Relevanz der Studien, den vorgenommenen Anpassungen in der antidiabetischen Therapie im Verlauf bzw. den Endpunkten zur kardiovaskulären Sicherheit, entsprechend in die Bewertungen einbezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung der REWIND-Studie für die Nutzenbewertung.</p>	<p>Bei 31 % der Studienteilnehmer bestand zu Studienbeginn eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung. Mindestens 20 % wiesen einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 30 ml/min/1,73 m² auf.</p> <p>Die Patientencharakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen: die Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt; 36 % der Studienteilnehmer sind der Region Europa zuzuordnen. Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche HbA1c-Wert bei 7,3 % und der systolische Blutdruck bei 137 mmHg.</p> <p>Insgesamt wurden 9901 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Dulaglutid 1,5 mg (N = 4949) oder Placebo (N = 4952) randomisiert zugeteilt. Dulaglutid bzw. Placebo wurde zusätzlich zu der bereits bestehenden antidiabetischen Behandlung und kardiovaskulären Hintergrundtherapie verabreicht. Nahezu alle Patienten (95 %) erhielten bereits zu Studienbeginn eine antidiabetische Therapie, ca. 24 % wurden mit Insulin (ggf. in Kombination mit oralen Antidiabetika) behandelt, ca. 81 % mit Metformin und ca. 46 % mit Sulfonylharnstoff. Über 90 % der Studienteilnehmer wurde zu Studienbeginn mindestens eine kardiovaskuläre Begleitbehandlung mit u.a. Antihypertensiva, Lipidsenker und/oder antithrombotischer Medikation verabreicht.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3.2 Therapie-Eskalationsbedarf in der REWIND-Studie</p> <p>IQWiG Bewertung:</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG sei es fraglich, ob ein Großteil der eingeschlossenen Patienten überhaupt eine Eskalation der antidiabetischen Therapie benötigt hätte: was <i>„jedoch Voraussetzung für die zulassungsgemäße Anwendung von Dulaglutid ist: Zu Studienbeginn lag der HbA1c Wert bei ca 56% der Patientinnen und Patienten unter 7,5%“</i> (S. 130 3. Absatz).“</p> <p>Stellungnahme von Lilly:</p> <p>Gemäß FI ist Dulaglutid zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem T2DM unterstützend zu Diät und Bewegung (2). Das Wort „unzureichend“ bezieht sich auf den T2DM gesamt und nicht ausschließlich auf die Blutzuckereinstellung. Somit kann die Aussage „unzureichend“ nicht ausschließlich auf einen HbA1c-Wert eingengt werden und wird daher nicht durch einen speziellen HbA1c-Wert definiert. Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) 2014 gibt an, dass für Patienten mit T2DM zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA1c-Korridor von 6,5% bis 7,5% unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele angestrebt werden soll, während eine Absenkung auf unter 6,5% unter der Bedingung erfolgen kann, dass Medikamente eingesetzt werden, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende UE (zum Beispiel schwere</p>	<p>Um die HbA1c-Zielwerte zu erreichen, konnte die antidiabetische Hintergrundtherapie ab dem Zeitpunkt der Randomisierung nach Ermessen des Prüfarztes sowie nach lokalen Leitlinien und Standards angepasst werden. Bei Nichterreichung der HbA1c-Zielwerte und/oder Auftreten schwerer Hyperglykämien wurden gemäß Studienprotokoll zusätzliche therapeutische Maßnahmen empfohlen, die nach Ermessen des Prüfarztes erst ab Monat 3 nach Randomisierung, sofern keine frühere Intervention angezeigt war, durchgeführt werden konnten. Eine Behandlung mit anderen GLP-1-Rezeptoragonisten und DPP-4-Inhibitoren war während der Studie nicht erlaubt. Bezüglich der Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren war in beiden Armen eine Therapie gemäß nationalem Standard nach Einschätzung des Prüfarztes vorgesehen.</p> <p>Die Studiendauer war ereignisgesteuert geplant, bis mindestens 1200 Patienten mit einem bestätigten schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignis (MACE) erfasst werden, und auf eine Behandlungsdauer von 7 Jahren angelegt. Die mediane Beobachtungszeit lag bei 5,2 Jahren. Patienten, die die Studienmedikation nach Randomisierung vorzeitig abgebrochen hatten, wurden bis zum Studienende weiter beobachtet.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war der kombinierte Endpunkt MACE, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist.</p> <p>Als Orientierungsgrößen der Therapieziele werden zudem genannt: Nüchtern-/präprandiale Plasmaglukose (venös), Postprandiale Plasmaglukose (venös) 1 bis 2 Stunden postprandial, Lipide, Gewichtsabnahme bei Übergewicht, Blutdruck.</p> <p>Zudem sollen individualisierte Therapieziele für HbA1c mit dem Patienten vereinbart werden, die sich an Patientenpräferenz, Alter und (Ko-) Morbidität, Abwägung zwischen Nutzen (Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgeerkrankungen) und Schaden (z. B. Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme) der Substanzen, Art der einzusetzenden Therapie orientieren (22).</p> <p>Auch die Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) 2019 schließt sich den NVL an und erwähnt, dass bei antidiabetischen Medikationen ohne intrinsisches Hypoglykämie-Risiko auch niedrigere HbA1c-Ziele vereinbart werden können und nennen entsprechende Orientierungsgrößen der Therapieziele (23).</p> <p>Das AWG im Rahmen der Zulassung von Dulaglutid zur Behandlung des unzureichend kontrollierten T2DM ist somit weiter zu fassen und beinhaltet neben einer Verbesserung des Blutzuckers auch die Optimierung aller kontrollierbaren Risikomerkmale des T2DM.</p> <p>In diesem Zusammenhang können zudem die aktuellen American Diabetes Association (ADA)/ European Association for the Study of</p>	<p>Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall. Es wurden weitere patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse erfasst. Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <p><u>Eignung der Studie für die Nutzenbewertung</u></p> <p>Nach Prüfung der Daten weist die Studie in unterschiedlichen Aspekten methodische Limitationen auf:</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Anstelle einer separaten Darstellung von Ergebnissen zu allen der unter Punkt 2.1.2 <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i> dargestellten Fragestellungen des G-BA, legt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier u.a. die Studie REWIND für eine vom ihm definierte Fragestellung zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko mit Dulaglutid zusätzlich zu einer Standardtherapie im Vergleich zu einer Standardtherapie vor.</p> <p>Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko stellen eine Teilpopulation der Patienten dar, die vom Anwendungsgebiet von Dulaglutid umfasst sind. Der Zusatznutzen ist gemäß der Festlegung des G-BA für alle Patientengruppen gegenüber der bestimmten zweckmäßigen</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diabetes (EASD) Empfehlungen sowie die aktuellen European Society of Cardiology (ESC)/Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)-Leitlinien aufgeführt werden, die unabhängig vom HbA1c-Wert bei Patienten mit hohem CV-Risiko, bei Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) und/oder chronic kidney disease (CKD) ein GLP-1-RA oder einen SGLT2-Inhibitor empfehlen (24-26).</p> <p>Darüber hinaus konnte in der REWIND-Studie durch verschiedene Subgruppenanalysen bestätigt werden, dass sich positive Effekte von Dulaglutid unabhängig vom HbA1c-Wert zu Studienbeginn zeigten, und somit auch bei einem HbA1c unter 7,5% bzw. unter 7,2%. Anhand mehrerer Subgruppenanalysen wurden ein möglicher Einfluss auf Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid mit unterschiedlichen HbA1c-Baseline-Grenzwerten untersucht: Dazu wurden im Nutzendossier die Werte Median=7,2% sowie basierend auf dem oberen Wert des Zielkorridors der NVL <7,5% vs. ≥7,5% verwendet. Insgesamt zeigen sich bei den durchgeführten Subgruppenanalysen für alle patientenrelevante Endpunkte und alle Subgruppenmerkmale, einschließlich der verschiedenen cut-off-Werte für die HbA1c-Werte, keine fazitrelevanten Effektmodifikationen (4).</p> <p>Bei der vorliegenden Studie REWIND handelt es sich um eine heterogene Population von T2DM Patienten, die im Durchschnitt</p>	<p>Vergleichstherapie nachzuweisen. Auswertungen, die alle Patientengruppen umfassen, legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.</p> <p>Davon unabhängig ist die Studie REWIND auch für den vom pharmazeutischen Unternehmer beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie nicht uneingeschränkt geeignet. Vor dem Hintergrund, dass die eingeschlossenen Patienten ein hohes kardiovaskuläres Risiko bzw. eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen, ist es fraglich, ob die in der Studie durchgeführte antidiabetische Standardtherapie einer nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse empfohlenen Behandlung des Diabetes mellitus entspricht. Gerade bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung wurde durch die Behandlung von Liraglutid bzw. Empagliflozin ein positiver Effekt bei der Vermeidung von Todesfällen nachgewiesen. Gemäß derzeit gültigen Leitlinien²⁹ werden die Wirkstoffe Liraglutid und Empagliflozin, die beide insbesondere bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA bestimmt wurden, ausdrücklich bei Patienten mit hohem</p>

²⁹ Cosentino et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal (2019) 00, 1 – 69; doi:10.1093/eurheartj/ehz486

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>66 Jahre alt waren und mehrere Risikofaktoren aufwiesen, und bei denen eine Therapieeskalation mehrere Gründe haben kann (z. B. HbA1c -Verminderung, Verminderung des CV-Risikos, des Mikrovaskulären Risikos). Die REWIND-Studienpopulation stellt somit eine Patientengruppe dar, bei denen ein Bedarf zum großen Teil bei der Prävention bzw. Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse liegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 7,5% kann eine Behandlung von Patienten mit dem vorliegenden Risikoprofil nicht per se ein Hinweis einer Übertherapie bzw. auf einen Einsatz außerhalb der Dulaglutid Zulassung sein. Das Vorgehen der REWIND-Studie mit Blick auf das patientenindividuelle Risikoprofil entspricht der Versorgungsrealität in Deutschland.</p> <p><u>3.3 Antihyperglykämische Begleitmedikation</u></p> <p>IQWiG Bewertung:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Stellungnahme von Lilly:</p>	<p>kardiovaskulärem Risiko²⁹ bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung empfohlen. Liraglutid (GLP-1-Rezeptoragonist, GLP-1-RA) war zu keinem Zeitpunkt der Studie REWIND erlaubt, so dass aufgrund dieser Einschränkung lediglich 75 Patienten (1,5 %) im Vergleichsarm nach Beginn der Studie GLP-1-RA, darunter Liraglutid, erhalten hatten. Die Behandlung mit Empagliflozin war zwar innerhalb der Studie erlaubt, allerdings wurden nur 488 Patienten (9,9 %) in der Kontrolle nach Beginn der Studie mit SGLT-2-Inhibitoren, darunter Empagliflozin, behandelt. Insbesondere vor dem Hintergrund des sehr geringen Einsatzes von Liraglutid und Empagliflozin (insgesamt < 10%) erscheint die in der Studie durchgeführte antidiabetische Therapie nicht angemessen. Daher lassen sich die Ergebnisse der Studie REWIND nicht mit hinreichender Sicherheit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, und können demnach nicht hinreichend valide interpretiert werden.</p> <p>Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus der in der Studie durchgeführten Therapie mit Dulaglutid. Angesichts der Tatsache, dass Dulaglutid gemäß Fachinformation nur bei unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 unterstützend zu Diät und Bewegung angezeigt ist, und vor dem Hintergrund, dass mehr als die Hälfte der Patienten einen HbA1c-Wert zu Studienbeginn unter 7,5 % aufwies, lässt sich nicht abschließend beurteilen, ob damit ein</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Therapieeskalation wurde nach Ermessen der Ärzte während der Studie durchgeführt. Gemäß Studienprotokoll waren die Prüfarzte angehalten, die Blutzuckerspiegel der Studienteilnehmer mit jeder gewünschten Medikation außer inkretinbasierter Therapie patientenindividuell und in Anlehnung an die Leitlinien für die Behandlung des T2DM einzustellen. Zudem waren sie angewiesen den Einsatz kardioprotektiver Maßnahmen und die Förderung eines gesunden Lebensstils gemäß den Leitlinien zu optimieren. Die Therapie-Entscheidung erfolgte daher auf Basis des Risikoprofils, der Komorbidität und individuellen Therapiesituation des Patienten.</p> <p>Die Prüfarzte wurden hierzu mit Informationsschreiben daran erinnert, entsprechend den lokalen Standards zu therapieren. Dieser „Newsletter“ mit zusätzlichen weiteren wechselnden Themen (z. B. Labortests) wurde quartalsweise an die Prüfarzte zwischen 2011 und 2018 versendet. Somit wurden die Prüfarzte regelmäßig darauf hingewiesen, zu dem jeweils aktuellen Stand eine zeitgemäße Behandlung der Studienteilnehmer umzusetzen.</p> <p>Tatsächlich wurde im Placebo-Arm zu jedem Zeitpunkt nach Baseline mehr antihyperglykämische Therapien (neu) eingesetzt bzw. angepasst als im Dulaglutid-Arm. Sowohl der Anteil an Patienten mit mindestens einer antihyperglykämischen Begleitmedikation als auch mit mindestens einem Insulin lag im Studienverlauf zu jedem Zeitpunkt höher im Vergleichsarm, durchschnittlich um ca. 5% bzw. ca. 8% (Modul 4E Tabelle 4-18). Im gesamten Studienverlauf bekamen ca.</p>	<p>Großteil der Patienten überhaupt eine Eskalation der antidiabetischen Therapie benötigt hätte.</p> <p>Darüber hinaus lässt sich bei der Betrachtung glykämischer Schwellenwerte zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten ableiten, dass bei mehr als 40 % der Patienten im Vergleichsarm, die mit einem HbA1c-Wert zu Studienbeginn > 7,5 % eine Eskalation der blutzuckersenkenden Therapie wahrscheinlich benötigt hätten, keine gleichwertige Blutzuckerkontrolle im Vergleich zum Dulaglutid-Arm erreicht wurde. So lag der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,5$ % zu Monat 3 mit 17,7 % versus 47,5 % und zu Monat 12 mit 22,4 % versus 46,7 %, jeweils im Interventions- gegenüber dem Vergleichsarm, im Vergleichsarm deutlich über dem im Dulaglutid-Arm. Aufgrund identischer Zielvorgaben und vorhandenen Eskalationsmöglichkeiten der antidiabetischen Begleittherapie in beiden Behandlungsarmen wäre eine entsprechende vergleichbare Senkung des HbA1c-Werts zwischen der Intervention mit Dulaglutid und der Kontrolle, mindestens jedoch eine weitgehende Annäherung innerhalb des ersten Studienjahres zu erwarten gewesen. Die Gründe für die geringere Senkung der HbA1c-Werte im Vergleichsarm gegenüber dem Dulaglutid-Arm sind nicht ersichtlich. Beispielsweise lässt sich aus den Anpassungen der antidiabetischen Therapie im Studienverlauf nicht ableiten, dass die Eskalationsmöglichkeiten zu 100 % ausgeschöpft worden wären.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>15% mehr Patienten im Placebo-Arm eine zusätzliche antihyperglykämische Intervention (Modul 4E, Tabelle 4-19). Signifikant weniger Patienten im Dulaglutid-Arm bekamen eine zusätzliche antihyperglykämische Intervention und die Zeit bis zur ersten Intervention war signifikant länger als im Placebo-Arm (Modul 4E Abbildung 4-2).</p> <p>Mit Ausnahme des Ausschlusses anderer inkretinbasierter Therapien gab es im Studienprotokoll keine Einschränkungen hinsichtlich der Anpassung der Medikation, weder hinsichtlich des zeitlichen Einsatzes noch der Eskalationsschemata.</p> <p>Die Studienärzte waren dazu angehalten, während der ersten 3 Behandlungsmonate eine Anpassung der antidiabetischen Therapie bei Nichterreichung der HbA1c-Zielwerte bzw. beim Auftreten schwerer Hyperglykämien möglichst zu vermeiden. Die Vorgehensweise entspricht den üblichen Protokollen der jeweiligen Placebo-kontrollierten, doppelverblindeten Studien, um eine zu starke Blutzucker-Senkung und Hypoglykämien bei Risikopatienten zu vermeiden. Die zuvor bereits genannten Tabellen der begleitenden antihyperglykämischen Therapien zeigen, dass gemäß Studienprotokoll in den ersten 3 Monaten nur wenige Erhöhung/Anpassung Therapie wegen möglicher Hypoglykämien</p>	<p>Inwieweit eine Optimierung der Insulinstrategie bei den mit Insulin behandelten Patienten durchgeführt wurde, ist unklar.</p> <p><u>Begleitbehandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten</u></p> <p>Darüber hinaus deuten die Daten zum Blutdruck im Studienverlauf darauf hin, dass die Versorgung hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren und der kardiovaskulären Erkrankungen ebenfalls nicht ausreichend und nicht gemäß den Vorgaben im Studienprotokoll umgesetzt wurde. Im Studienverlauf zeigen sich beim systolischen Blutdruck auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Dulaglutid, obwohl aufgrund der Studienvorgaben eine vergleichbare Blutdruckeinstellung zwischen den Behandlungsgruppen zu erwarten gewesen wäre.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Insbesondere vor dem Hintergrund der Fortentwicklung der antidiabetischen Therapie und unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinienempfehlungen²⁹, die bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit einem hohen kardiovaskulären Risiko die Anwendung von Liraglutid bzw. Empagliflozin vorsehen, wäre zu erwarten gewesen, dass die Patienten im Rahmen der durchgeführten Standardtherapie</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erfolgt sind und in den folgenden 12 Monate bzw. im weiteren Verlauf mehr Anpassungen erfolgt sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die blutzuckersenkende Behandlung in der REWIND-Studie ist als adäquat, leitliniengerecht und der Versorgungsrealität entsprechend anzusehen.</p> <p><u>3.4 Kardiovaskuläre Begleitmedikation</u></p> <p>IQWiG Bewertung:</p> <p><i>Dabei zeigen sich für den diastolischen Blutdruck keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Abbildung 4), während für den systolischen Blutdruck bereits sehr früh nach Studienbeginn (0,5 Monate) sowie auch über den Studienverlauf bis Monat 18 ein auffälliger Unterschied zwischen den Gruppen besteht (Abbildung 3) (1). (s. 154)</i></p> <p><i>„Zudem zeigen sich auch beim systolischen Blutdruck 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.</i></p>	<p>vermehrt mit Liraglutid bzw. Empagliflozin behandelt worden wären. Da diese Wirkstoffe, die auch vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurden, nur in sehr geringem Ausmaß eingesetzt wurden, können die Studienergebnisse nicht uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Nichtsdestotrotz wird die Studie aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Patienten, der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte, insbesondere hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und Gesamtmortalität, sowie der Beobachtungsdauer von im Median 5,2 Jahren insgesamt für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet.</p> <p><u>Zu den Ergebnissen der Studie REWIND:</u></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Mortalität und Morbidität</p> <p><i>Gesamtmortalität / kardiovaskuläre Mortalität</i></p> <p>Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gesamtmortalität und der Endpunkte „kardiovaskulärer Tod“, „tödlicher Myokardinfarkt“ bzw. „tödlicher Schlaganfall“ vor.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(...) <i>Bei der Betrachtung der Werte des systolischen Blutdrucks zu Monat 60 zeigt sich, dass sowohl im Interventionsarm (mittlere Absenkung von 2,05 mmHg) als auch im Vergleichsarm (mittlere Absenkung von 0,97 mmHg) zwar eine Absenkung stattgefunden hat, der Unterschied zwischen den Gruppen mit 1 mmHg allerdings nicht sehr groß ist. (...)</i></p> <p>Stellungnahme von Lilly:</p> <p>Zum Studienbeginn von REWIND hatten in beiden Studienarmen bereits ca. 58% der Patienten einen systolischen Blutdruck von unter 140 mmHg. Im Studienverlauf nahm der Blutdruck im Mittel in beiden Gruppen weiter ab, dabei war die Änderung im Dulaglutid-Arm etwas stärker. Der Unterschied in der Abnahme des systolischen Blutdruckes zeigte sich vor allem in den ersten Monaten nach Studienbeginn und lag nach 60 Monaten bei lediglich bei 1 mmHg.</p> <p>Eine etwas höhere Blutdruckabsenkung unter Dulaglutid war erwartet. Wie auch in der FI dargelegt, kann die Behandlung mit Dulaglutid zu einer (geringen) Senkung des systolischen Blutdrucks (- 2,8 mm Hg im Vergleich zu Placebo) nach 16 Wochen führen, wobei die Ergebnisse für systolischen und diastolischen Blutdruck am Ende einer 26-wöchigen Studie ähnlich waren (2).</p> <p>Auch bezüglich der kardiovaskulären Medikation wurde die Therapieeskalation nach Ermessen der behandelnden Ärzte (Prüfarzt</p>	<p><i>Kombinierter Endpunkt MACE</i></p> <p>Der kombinierte Endpunkt „Major adverse cardiovascular events (MACE)“ erfasst die Endpunkte „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“. Im Kombinierten Endpunkt MACE zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dulaglutid. Bei der Betrachtung der Einzelkomponenten zeigt sich im Endpunkt „nicht tödlicher Schlaganfall“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid. Bei den weiteren Komponenten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund von Herzinsuffizienz</i></p> <p>Bei diesem Endpunkt war eine dringende Visite als ein dringender, nicht geplanter Besuch bei einem Arzt oder der Notaufnahme definiert, wobei klinische Zeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz und die Notwendigkeit einer zusätzlichen und intensivierten Therapie vorliegen sollten. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Chronische Nierenersatztherapie</i></p> <p>Der Endpunkt „chronische Nierenersatztherapie“ wurde bei den Patienten erhoben, bei denen eine Dialyse oder eine Nierentransplantation durchgeführt wurde. Es zeigen sich keine</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder behandelnder Arzt) während der Studie durchgeführt. Gemäß Studienprotokoll waren die Ärzte angehalten, den Einsatz kardioprotektiver Maßnahmen und der Förderung eines gesunden Lebensstils gemäß den Leitlinien zu optimieren, eine Karenzzeit zu Studienbeginn über 3 Monate wie bei der antihyperglykämischen Therapie gab es hier nicht. Die Therapie-Entscheidung basierte daher auf dem Risikoprofil, der Komorbidität und Therapiesituation des Patienten. Die Prüfärzte wurden zusätzlich mit Informationsschreiben darüber informiert, entsprechend den lokalen Standards zu therapieren. Dieser „Newsletter“ mit zusätzlichen weiteren wechselnden Themen (z. B. Labortests) wurde quartalsweise an die Prüfärzte zwischen 2011 und 2018 versendet. Somit wurden die Prüfärzte regelmäßig darauf hingewiesen, zu dem derzeitigen Stand eine zeitgemäße Behandlung der Studienteilnehmer umzusetzen. Die kontinuierliche Abnahme des Körpergewichts zeigt sich auch im Placebo-Arm, was auf eine gute Umsetzung der SoC bzw. entsprechende Therapieeskalation hindeutet.</p> <p>Diese Therapieeskalation spiegelt sich auch in der kardiovaskulären Begleitmedikation wider. Die beiden Gruppen sind hinsichtlich der antihypertensiven Medikation zu Baseline und auch im Studienverlauf ähnlich, im Placebo-Arm wurden etwas mehr kardiovaskuläre Therapien eingesetzt (ca. 1%, siehe Dossier-Tabelle 4-17).</p>	<p>statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion</i></p> <p>Der Endpunkt „Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“ wurde als andauernde Verdopplung des Serum-Kreatinins im Vergleich zum Ausgangswert (in zwei konsekutiven Messungen) und andauernder eGFR-Wert $\leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (bei zwei konsekutiven Berechnungen) operationalisiert. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid im Vergleich zur Kontrolle.</p> <p><i>Kombinierter Endpunkt diabetische Retinopathie</i></p> <p>Der Endpunkt diabetische Retinopathie bestand aus den Einzelkomponenten „diabetische Retinopathie, die eine Lasertherapie erfordert“, „diabetische Retinopathie, die eine Vitrektomie erfordert“, und „diabetische Retinopathie, die eine anti-VEGF Therapie erfordert“. Sowohl im kombinierten Endpunkt, als auch in den jeweiligen Einzelkomponenten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Lebensqualität</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p>Die Tabelle-1 zeigt die antihypertensiven Begleitmedikation nach Studienbeginn. Signifikant mehr Patienten bekommen mindestens eine antihypertensiven Begleitmedikation nach Studienbeginn.</p> <p>In Tabelle-1 werden außerdem die Anzahl der verabreichten Antihypertensiva dargestellt, als die Anzahl der Patienten mit 1 Klasse von Antihypertensiva, 2 Klassen von Antihypertensiva, oder 3 Klassen von Antihypertensiva oder mehr. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen in der Anzahl der verabreichten Antihypertensiva ($p=0,031$) mit einem höheren Anteil an 3 oder mehr Klassen für den Placebo-Arm (57,7%) vs. Dulaglutid-Arm (54,6%) (27).</p> <p>Tabelle-1: Anzahl an Patienten mit 1, 2 oder 3 oder mehr Wirkstoffklassen von Antihypertensiva (27)</p> <table border="1" data-bbox="293 1094 1155 1299"> <thead> <tr> <th>N (%)</th> <th>Placebo</th> <th>Dulaglutid</th> <th>Gesamt</th> <th>p-Wert*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten ohne antihypertensiven Medikation</td> <td>160 (3,2)</td> <td>205 (4,1)</td> <td>365 (3,7)</td> <td>0,016</td> </tr> </tbody> </table>	N (%)	Placebo	Dulaglutid	Gesamt	p-Wert*	Patienten ohne antihypertensiven Medikation	160 (3,2)	205 (4,1)	365 (3,7)	0,016	<p>In der Studie REWIND wurden keine Endpunkte der Kategorie Lebensqualität erhoben.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p><u>Gesamtraten</u></p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse</i></p> <p>Zur Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) können keine Aussagen zur statistischen Signifikanz gemacht werden. Bei der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Beim Endpunkt „Abbruch wegen UE“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Dulaglutid im Vergleich zu Placebo.</p> <p><u>Spezifische unerwünschte Ereignisse</u></p> <p><i>Schwere Hypoglykämien und akute Pankreatitis</i></p> <p>Bei den Endpunkten „schwere Hypoglykämien“ und „akute Pankreatitis“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Gastrointestinale Erkrankungen</i></p>
N (%)	Placebo	Dulaglutid	Gesamt	p-Wert*								
Patienten ohne antihypertensiven Medikation	160 (3,2)	205 (4,1)	365 (3,7)	0,016								

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
	<table border="1" data-bbox="293 528 1153 927"> <tr> <td>Patienten mit mindestens einem Antihypertensivum</td> <td>4792 (96,8)</td> <td>4744 (95,9)</td> <td>9536 (96,3)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1 Wirkstoffklasse</td> <td>728 (14,7)</td> <td>772 (15,6)</td> <td>1500 (15,1)</td> <td rowspan="3">0,031</td> </tr> <tr> <td>2 Wirkstoffklassen</td> <td>1208 (24,4)</td> <td>1271 (25,7)</td> <td>2479 (25,0)</td> </tr> <tr> <td>3 oder mehr Wirkstoffklassen</td> <td>2856 (57,7)</td> <td>2701 (54,6)</td> <td>5557 (56,1)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">* Pearson Chi-Quadrat Test</td> </tr> </table> <p data-bbox="293 986 1205 1153">Für die REWIND-Studie wurden weitere Auswertungen vorgenommen, die die Anzahl der verabreichten Antihypertensiva im Zeitverlauf darstellen. Hierbei zeigt sich, dass über den gesamten Zeitverlauf der Anteil an Patienten mit 3 oder mehr Antihypertensiva im Placebo-Arm höher ist als im Dulaglutid-Arm (Anhang Tabelle-17).</p> <p data-bbox="293 1209 1205 1385">Vorgeschlagene Änderung: Für die Mehrheit der Patienten in der REWIND-Studie wurde durch den patientenindividuellen Einsatz antihypertensiver Begleitmedikation eine ausreichende und adäquate Kontrolle ihres Blutdrucks ermöglicht und durchgeführt.</p>				Patienten mit mindestens einem Antihypertensivum	4792 (96,8)	4744 (95,9)	9536 (96,3)		1 Wirkstoffklasse	728 (14,7)	772 (15,6)	1500 (15,1)	0,031	2 Wirkstoffklassen	1208 (24,4)	1271 (25,7)	2479 (25,0)	3 oder mehr Wirkstoffklassen	2856 (57,7)	2701 (54,6)	5557 (56,1)	* Pearson Chi-Quadrat Test					<p data-bbox="1229 528 2114 627">Im Endpunkt „gastrointestinale Erkrankung“ (SOC), hierbei bei den PT „Übelkeit“ und „Diarrhö“, zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Dulaglutid.</p> <p data-bbox="1229 679 1559 708">Ergänzende Endpunkte</p> <p data-bbox="1229 738 1458 767"><i>HbA1c Änderung</i></p> <p data-bbox="1229 786 2114 919">Bei der Änderung im HbA1c-Wert von Studienbeginn an bis zu Monat 60 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid. Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.</p> <p data-bbox="1229 954 1424 983"><i>Körpergewicht</i></p> <p data-bbox="1229 1011 2114 1144">Bei der Änderung des Körpergewichts von Studienbeginn an bis zu Monat 60 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid. Der Endpunkt „Körpergewicht“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.</p> <p data-bbox="1229 1181 1487 1209">Gesamtbewertung</p> <p data-bbox="1229 1246 2114 1345"><u>zu Patientengruppen b), c) und d), jeweils bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit hohem kardiovaskulärem Risiko</u></p>
Patienten mit mindestens einem Antihypertensivum	4792 (96,8)	4744 (95,9)	9536 (96,3)																									
1 Wirkstoffklasse	728 (14,7)	772 (15,6)	1500 (15,1)	0,031																								
2 Wirkstoffklassen	1208 (24,4)	1271 (25,7)	2479 (25,0)																									
3 oder mehr Wirkstoffklassen	2856 (57,7)	2701 (54,6)	5557 (56,1)																									
* Pearson Chi-Quadrat Test																												

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>3.5 Standard of Care gemäß deutschem Versorgungskontext</u></p> <p>IQWiG Bewertung:</p> <p><i>„Liraglutid und Empagliflozin wären nicht bzw. nur sehr eingeschränkt Bestandteil der Standardtherapie, obwohl gerade diese beiden Wirkstoffe aufgrund der Ergebnisse in den jeweiligen Endpunktstudien für die blutzuckersenkende Therapie bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko bzw. kardiovaskulären Vorerkrankungen empfohlen werden.“</i></p> <p>Stellungnahme von Lilly:</p> <p>Abgesehen von inkretinbasierter Therapie (z. B. Liraglutid) war es gemäß Studienprotokoll den Ärzten freigestellt zu entscheiden, ob und welche Therapien sie wählten.</p> <p>Die Empa-REG Outcome Studie mit Empagliflozin wurde 11/2015 publiziert. Die REWIND lief von 2011-2018, sodass eine Therapie mit Empagliflozin erst im späteren Verlauf der Studie zum Therapiestandard bei CV-Risikopatienten wurde.</p> <p>Gemäß Tabelle 4-18 des Nutzendossiers haben im Zeitraum >72 Monate bis 78 Monate 21 bzw. 22% der Patienten SGLT2-Inhibitoren erhalten. Vor diesem Zeitraum lag der Anteil der Patienten mit SGLT2-Inhibitoren unter 10% (4).</p>	<p>Für die erneute Nutzenbewertung nach §35a SGB V aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse von Dulaglutid als Monotherapie oder in Kombination zu anderen Antidiabetika zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, unterstützend zu einer Diät und Bewegung, wurde die Studie REWIND vorgelegt. Anhand der vorgelegten Daten können nur Aussagen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen kardiovaskulären Risiko getroffen werden. Für Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko liegen, mit Ausnahme der Patientengruppe d1), keine geeigneten Studien für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>In der Studie wurde Dulaglutid gegenüber Placebo untersucht, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie, definiert als eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten gemäß nationalem Standard. Für eine Monotherapie mit Dulaglutid lassen sich insgesamt keine aussagekräftigen Daten ableiten (siehe unten Abschnitt zu den einzelnen Therapieregimen).</p> <p>Die Studie REWIND weist insgesamt methodische Limitationen auf. Es ergeben sich u.a. Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapieoptionen mit</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Entsprechend einer Datenanalyse der Register der Diabetes Patienten-Verlaufsdokumentation und Diabetes-Versorgungs-Evaluation bekamen von 120.837 Patienten (Analysen nur Patientendaten aus dem Zeitraum 2013–2017), 9,1% SGLT-2-Inhibitoren und 8% GLP-1-Analoga (28). Diese Daten zeigen, dass der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren der Patienten in der REWIND-Studie in der Größenordnung dem Therapieverhalten in der Versorgungsrealität entspricht.</p> <p>Ebenso sollte die internationale Ausrichtung der REWIND-Studie berücksichtigt werden und die damit einhergehenden Länderunterschiede bzw. Versorgungssituation hinsichtlich des Einsatzes von SGLT2-Inhibitoren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die antidiabetische Behandlung in der REWIND-Studie ist als angemessen, leitliniengerecht und der Versorgungsrealität entsprechend anzusehen.</p>	<p>Liraglutid bzw. Empagliflozin. In der Studie wurden Liraglutid bzw. Empagliflozin nur in sehr geringem Maße eingesetzt, obwohl für beide Wirkstoffe ein positiver Effekt bei der Vermeidung von Todesfällen nachgewiesen wurde und gemäß Leitlinien²⁹ bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko ausdrücklich empfohlen werden. Somit kann nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die Patienten im Vergleichsarm eine adäquate antidiabetische Behandlung erhalten haben. Vor diesem Hintergrund ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht mit hinreichender Sicherheit möglich. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen Teil der Patienten möglicherweise kein Eskalationsbedarf zu Studienbeginn bestand.</p> <p>Trotz der festgestellten methodischen Limitationen wird die Studie jedoch aufgrund der Anzahl an eingeschlossenen Patienten, der Beobachtungsdauer von im Median 5,2 Jahren, und der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte, insbesondere hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und Gesamtmortalität, insgesamt für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet.</p> <p>In der Kategorie Mortalität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Kategorie Morbidität für den kombinierten Endpunkt „MACE“ (bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall), bei der Einzelkomponente „nicht tödlicher Schlaganfall“ sowie beim Endpunkt „andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“ zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid gegenüber der Kontrolle.</p> <p>Bei den weiteren Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“, „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ des Endpunkts MACE, bei den Endpunkten „Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz“, „chronische Nierenersatztherapie“ und „diabetische Retinopathie“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Endpunkte zur Kategorie Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Dulaglutid gegenüber dem Vergleichsarm im Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ sowie „gastrointestinale Erkrankungen (SOC)“, jeweils bei den PT „Übelkeit“ und „Diarrhö“. Bei der Gesamtrate der SUE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Unter Berücksichtigung der nicht mehr als geringfügigen positiven Effekte in den Kategorien Morbidität, sowie der negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und in Anbetracht der oben genannten methodischen Limitationen der Studie REWIND wird in der Gesamtschau kein Zusatznutzen abgeleitet.
S. 16 ff	<p>3.6. Ergebnisse REWIND-Studie</p> <p>Anerkennung patientenrelevanter Endpunkte aus der REWIND-Studie</p> <p>IQWiG Bewertung:</p> <p><i>Gemäß den Ausführungen des IQWiG in der Nutzenbewertung würden sich (lediglich) für die folgenden Endpunkte statistisch signifikante Ergebnisse zum Vorteil von Dulaglutid + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie zeigen:</i></p> <p><i>nicht tödlicher Schlaganfall sowie andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion</i></p> <p><i>Statistisch signifikante Nachteile werden für</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• Abbruch wegen UEs</i> <i>• gastrointestinale Erkrankungen (SOC, UE)</i> <i>• Übelkeit (PT, UE)</i> <i>• Erbrechen (PT, UE)</i> 	In der Studie REWIND wurden die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffe Liraglutid bzw. Empagliflozin nur in sehr geringem Maße eingesetzt, obwohl beide Wirkstoffe gemäß Leitlinien aufgrund des nachgewiesenen Vorteils bei der Vermeidung von Todesfällen ausdrücklich bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko empfohlen werden. Vor diesem Hintergrund kann nicht mit hinreichender Sicherheit von einer angemessenen antidiabetischen Behandlung der Patienten im Vergleichsarm ausgegangen werden. Damit ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht mit ausreichender Sicherheit möglich. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen Teil der Patienten möglicherweise kein Eskalationsbedarf zu Studienbeginn bestand. Nichtsdestotrotz wird die Studie aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Patienten, der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte und der medianen Beobachtungsdauer von ca. 5 Jahren

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>genannt.</i></p> <p>Stellungnahme von Lilly: Bei der Zusammenfassung des IQWiG bzgl. der signifikanten Vorteile, werden zahlreiche im Nutzendossier abgeleitete statistisch signifikante Vorteile außer Acht gelassen, darunter auch solche die in der Vergangenheit Berücksichtigung in den Beschlüssen bzw. Tragenden Gründen des G-BA bei anderen Antidiabetika gefunden haben, z. B. auch beim Gesamtfazit/ Gesamtschau zum ZN explizit erwähnt sind (20). Zu nennen sind hier der kombinierte primäre Endpunkt MACE-3, aber auch die (Gesamt)Schlaganfälle (tödlich und nicht-tödlich), der Kombinierte mikrovaskuläre Endpunkt, die über die IQWiG-Schlussfolgerung hinausreichenden Nierenendpunkte (Nephropathie, Entwicklung einer klinischen Proteinurie, Andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion oder chronische Dialyse) sowie Schwerwiegende immunvermittelte und allergische / Überempfindlichkeitsreaktionen.</p> <p>Die vom IQWiG aufgeführten „negativen Ergebnisse“ der SOC/PT GI-Erkrankung beinhalten einen Symptomkomplex, der die auf einen einzigen Effekt, nämlich die (verzögerte) Magenentleerung zurückzuführen ist.</p> <p>Die GI-Ereignisse sind grundsätzlich unter GLP-1-RA bekannte UE.</p>	<p>insgesamt für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet.</p> <p>In der Kategorie Morbidität im kombinierten Endpunkt „MACE“ (bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall), in der Einzelkomponente „nicht tödlicher Schlaganfall“ sowie im Endpunkt „andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“ zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid gegenüber der Kontrolle. Im Gegensatz dazu zeigt sich in der Kategorie Nebenwirkungen ein statistisch signifikanter Nachteil von Dulaglutid in den Endpunkten „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ und „gastrointestinale Erkrankungen“, jeweils bei den PT „Übelkeit“ und „Diarrhö“. Bei den übrigen Endpunkten, einschließlich Endpunkte der Kategorie Mortalität (Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher Schlaganfall) lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte der Kategorie Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <p>Unter Berücksichtigung der nicht mehr als geringfügigen positiven Effekte in den Kategorien Morbidität, sowie der negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und in Anbetracht der oben genannten methodischen Limitationen der Studie REWIND wird insgesamt kein Zusatznutzen auf Basis der Daten der Studie REWIND abgeleitet.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß der FI war der Schweregrad dieser UE im Allgemeinen leicht bis mäßig und die UE waren von vorübergehender Natur. Sie werden als typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades beschrieben, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant (2).</p> <p>Mit der Aufnahme der REWIND-Daten in die FI waren zudem keine Änderung der Häufigkeiten dieser Ereignisse verbunden.</p> <p>Ergänzend zu den genannten positiven Effekten im MACE-3 und den mikrovaskulären Endpunkten, unterstützt eine explorative Analyse der REWIND-Studie, publiziert im Januar 2020 (29), ergänzend die bisher im Dossier dargestellten Effekte von Dulaglutid auf das Auftreten von Schlaganfällen. In diesen Analysen zeigten sich bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts Schlaganfälle, die mit Residuen einhergehen, und dem kombinierten Endpunkt aus nicht-tödlicher Schlaganfall oder Tod jeglicher Ursache ein signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid gegenüber Placebo (Tabelle-2).</p> <p>Bestehende Residuen nach einem Schlaganfall wie beispielsweise motorische Beeinträchtigungen, Sprachstörungen oder Gedächtnisstörungen bereiten den Patienten im Alltag teils große Einschränkungen, so dass die Patienten ihre Selbstständigkeit verlieren und im Alltag auf Hilfe angewiesen sind. Der Endpunkt</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>„Schlaganfälle, die mit Residuen einhergehen“ sind deshalb als besonders patientenrelevant anzusehen.</p> <p>Tabelle-2: Ergänzende Analysen zum Auftreten von Schlaganfällen</p> <table border="1" data-bbox="291 638 1153 1021"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dulaglutid (+ SoC)</th> <th>Placebo (+ SoC)</th> <th>Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>n / N (%)</th> <th>n / N (%)</th> <th>HR (95%-KI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schlaganfälle, die mit Residuen einhergehen</td> <td>82 / 4949 (1,7%)</td> <td>109 / 4952 (2,2%)</td> <td>0,74 (0,56-0,99) 0,042</td> </tr> <tr> <td>nicht-tödlicher Schlaganfall oder Tod jeglicher Ursache</td> <td>643 / 4949 (13,0%)</td> <td>722 / 4952 (14,6%)</td> <td>0,88 (0,79-0,98) 0,017</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung: Eine Würdigung der vom IQWiG nicht aufgeführten weiteren signifikanten Ergebnisse erscheint aufgrund der zuvor geschilderten Bedeutung und Relevanz erforderlich. Diese sollten ebenfalls in die abschließende Bewertung durch den G-BA eingeschlossen werden. Vor dem Hintergrund der hier vorliegenden Betrachtung des langfristigen Sicherheits-/ Verträglichkeitsprofils von Dulaglutid ist es</p>			Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)		n / N (%)	n / N (%)	HR (95%-KI) p-Wert	Schlaganfälle, die mit Residuen einhergehen	82 / 4949 (1,7%)	109 / 4952 (2,2%)	0,74 (0,56-0,99) 0,042	nicht-tödlicher Schlaganfall oder Tod jeglicher Ursache	643 / 4949 (13,0%)	722 / 4952 (14,6%)	0,88 (0,79-0,98) 0,017	
	Dulaglutid (+ SoC)	Placebo (+ SoC)	Dulaglutid (+ SoC) vs. Placebo (+ SoC)															
	n / N (%)	n / N (%)	HR (95%-KI) p-Wert															
Schlaganfälle, die mit Residuen einhergehen	82 / 4949 (1,7%)	109 / 4952 (2,2%)	0,74 (0,56-0,99) 0,042															
nicht-tödlicher Schlaganfall oder Tod jeglicher Ursache	643 / 4949 (13,0%)	722 / 4952 (14,6%)	0,88 (0,79-0,98) 0,017															

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht sachgerecht, die Vorteile von Dulaglutid bezüglich schwerer Folgekomplikationen wegen Therapieabbrüchen (hauptsächlich aufgrund vorübergehender GI-Ereignisse), die langfristig vergleichbar häufig wie unter Placebo + SoC auftreten, abzustufen.	
S. 26 ff	<p><u>4. AWG – B (Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)) (AWARD-6-Studie)</u></p> <p>4.1. Definition der manifesten CVD gemäß REWIND Kriterien</p> <p>IQWiG Bewertung:</p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass sich der pU bei der Bildung der Teilpopulation anders als vom G-BA angegeben, nicht an dem Studienprotokoll der Studie LEADER orientiert, sondern an den Einschlusskriterien der Langzeitstudie REWIND, in der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurden. Zudem würde eine Begründung für dieses abweichende Vorgehen nicht vorliegen (1).</p> <p>Stellungnahme von Lilly:</p>	<p><u>Patientengruppe b)</u></p> <p>In Patientengruppe b) sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 umfasst, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Es wurde die Studie AWARD-6 für einen Vergleich von Dulaglutid gegenüber Liraglutid, jeweils in Kombination mit Metformin vorgelegt. Für die erneute Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung für eine Teilpopulation der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung der Studie AWARD 6 heran.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Niederschrift zum Beratungsgespräch verweist der G-BA bezüglich von Ein/Ausschlusskriterien der Studien darauf, dass diese geeignet sein sollen, Patienten mit T2DM und hohem CV-Risiko zu adressieren. Die Definition für das CV-Risiko sollte wissenschaftlich etabliert sein und dargestellt werden (30).</p> <p>Wie das IQWiG korrekt feststellt, werden in der Studie LEADER noch weitere Kriterien für die Definition einer manifesten CV-Erkrankung genannt, deren Überprüfung allerdings mit den vorhandenen AWARD-6 Daten nur teilweise möglich ist (1). Im Gegensatz zu den LEADER-Kriterien konnten die REWIND-Kriterien in den AWARD-6 Daten vollständig überprüft werden und waren deshalb besser für die Selektion der Teilpopulation geeignet.</p> <p>Insgesamt können die REWIND-Kriterien als wissenschaftlich etablierte sowie valide Definition für das CV-Risiko angesehen werden und wurden aus Konsistenzgründen innerhalb des gesamten Nutzendossiers so auch bei der AWARD-6-Studie entsprechend angewendet.</p> <p>Die Anzahl an Patienten pro Studienarm, die durch die LEADER-Kriterien zusätzlich aufgenommen werden würden, beträgt 5% bzw. 4% des jeweiligen Studienarms und ist somit vernachlässigbar klein. Daher resultiert die Wahl der REWIND-Kriterien statt der LEADER-Kriterien für die Selektion der Teilpopulation der AWARD-6 Studie in keinen</p>	<p>Studie AWARD-6</p> <p>Die Studie AWARD-6 ist eine zweiarmige, 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 Vorbehandlung mit Metformin der Blutzucker unzureichend kontrolliert war. Gemäß Einschlusskriterien musste der HbA1c-Wert zwischen $\geq 7,0\%$ und $\leq 10,0\%$ liegen.</p> <p>Die Studie AWARD-6 untersucht den Vergleich von Dulaglutid mit Liraglutid. In der Studie wurden insgesamt 599 Patienten im Verhältnis 1:1 den Behandlungen mit Dulaglutid oder Liraglutid, jeweils in Kombination mit Metformin, randomisiert zugeteilt.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c-Werts zum Ausgangswert nach 26 Wochen Behandlung. Weitere Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass der G-BA in dieser Patientengruppe Liraglutid als zweckmäßige Vergleichstherapie nur für Patienten mit</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>relevanten Auswirkungen für das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Anwendung der REWIND-Kriterien zur Bestimmung von Patienten mit einer manifesten CV-Erkrankung in der AWARD-6-Studie ist sachgerecht.</p>	<p>manifeste kardiovaskuläre Erkrankung³⁰ bestimmt hat, bildet der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation an Patienten mit manifeste kardiovaskuläre Erkrankung gemäß den Einschlusskriterien der Studie REWIND (s.o.). Die vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellte Teilpopulation der Studie AWARD-6 wird als hinreichende Annäherung an die Vorgabe vom G-BA bezüglich der Festlegung von Liraglutid als zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patienten mit manifeste kardiovaskuläre Erkrankung erachtet. Zudem lassen die Angaben zur Begleitmedikation der Patienten in der Studie darauf schließen, dass ein umfassender medikamentöser Einsatz unter Verwendung von Antihypertensiva, Lipidsenkern oder Antikoagulanzen zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren gewährleistet war.</p> <p>Für die Teilpopulation werden die Daten von insgesamt 44 Patienten bewertet, davon 20 im Interventionsarm und 24 im Vergleichsarm.</p> <p><u>Zu den Ergebnissen der Studie AWARD-6:</u></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p>

³⁰ zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

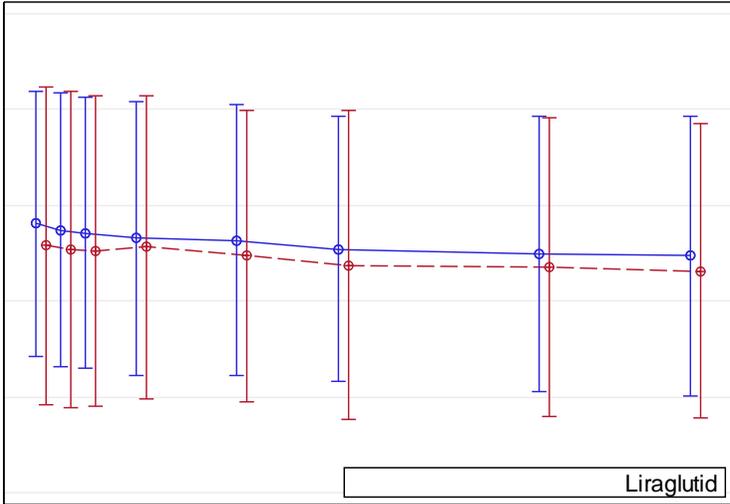
Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Mortalität Es traten keine Todesfälle auf.</p> <p>Morbidität Für Endpunkte der Kategorie Morbidität liegen für die Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>Lebensqualität In der Studie AWARD-6 wurden keine Endpunkte der Kategorie Lebensqualität erhoben.</p> <p>Nebenwirkungen Für die Gesamtraten der UE können keine Aussagen zur statistischen Signifikanz gemacht werden. Bei der Gesamtrate der SUE sowie für den Abbruch wegen UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die weiteren Endpunkte nicht schwere, symptomatische, bestätigte Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien liegen für die Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor.</p>

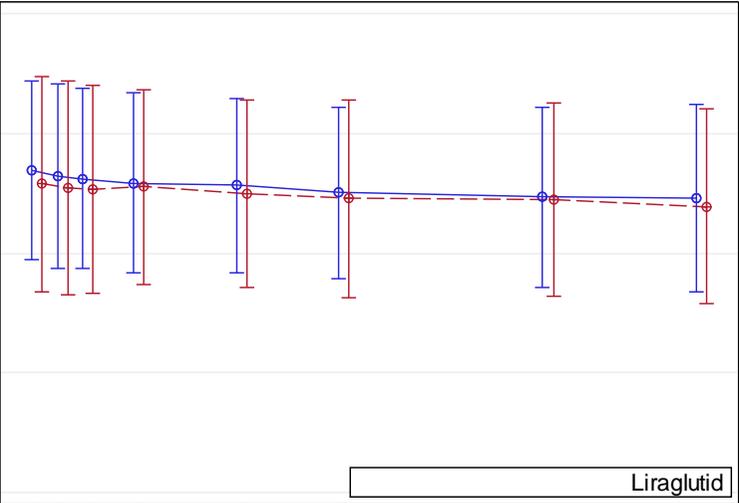
Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 33 ff	<p><u>AWG B (AWARD-6-Studie)</u> <u>4.2 Ergänzende Darstellung der Verläufe von BMI und Gewicht</u> IQWiG Bewertung: Das IQWiG merkt an, dass zusätzlich die Veränderung des Körpergewichts und die Veränderung des Body-Mass-Index (BMI) für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzend dargestellt werden sollten (1).</p> <p>Stellungnahme von Lilly In den nachfolgenden Abbildungen werden die Veränderungen des Körpergewichts sowie des BMI ergänzend für die relevante Teilpopulation (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, N=44) dargestellt. Daten nach Gabe einer Rescue-Therapie wurden von der Analyse ausgeschlossen. Lediglich ein Patient in der dargestellten Teilpopulation bekam eine Rescue-Therapie (Liraglutid-Arm, Rescue-Therapie ab Woche 12).</p>	<p><u>Gesamtbewertung Patientengruppe b)</u> In Patientengruppe b) sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 umfasst, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber Liraglutid, jeweils in Kombination mit Metformin legt der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie AWARD-6 bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vor. Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung sind nur eine Teilgruppe der Patientengruppe b). Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung liegen keine Studien vor, so dass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung gemacht werden können. Auf Basis der Studie AWARD-6 bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung lassen sich entweder keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ableiten, oder es liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor. Daher können auf dieser Basis keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid in dieser Patientengruppe gemacht werden.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<p>Abbildung-2 Körpergewicht im Studienverlauf in der relevanten Teilpopulation (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)</p>  <p>The graph displays body weight (in kg) on the y-axis against time on the x-axis. Two data series are shown: a blue solid line with circular markers representing the Liraglutid group, and a red dashed line with circular markers representing the control group. Both series show a gradual decrease in weight over the study period. Vertical error bars are present for each data point, indicating variability. A legend at the bottom right identifies the blue line as 'Liraglutid'.</p> <table border="1"><caption>Estimated data from Abbildung-2</caption><thead><tr><th>Time Point</th><th>Liraglutid (kg)</th><th>Control (kg)</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>~72</td><td>~68</td></tr><tr><td>2</td><td>~71</td><td>~67</td></tr><tr><td>3</td><td>~70</td><td>~66</td></tr><tr><td>4</td><td>~69</td><td>~65</td></tr><tr><td>5</td><td>~68</td><td>~64</td></tr><tr><td>6</td><td>~67</td><td>~63</td></tr><tr><td>7</td><td>~66</td><td>~62</td></tr><tr><td>8</td><td>~65</td><td>~61</td></tr></tbody></table>	Time Point	Liraglutid (kg)	Control (kg)	1	~72	~68	2	~71	~67	3	~70	~66	4	~69	~65	5	~68	~64	6	~67	~63	7	~66	~62	8	~65	~61	
Time Point	Liraglutid (kg)	Control (kg)																											
1	~72	~68																											
2	~71	~67																											
3	~70	~66																											
4	~69	~65																											
5	~68	~64																											
6	~67	~63																											
7	~66	~62																											
8	~65	~61																											

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abbildung-3: BMI im Studienverlauf in der relevanten Teilpopulation (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)</p>  <p>The graph displays BMI (kg/m²) on the y-axis against time on the x-axis. Two data series are shown: a solid blue line with circular markers representing the Liraglutid group, and a dashed red line with circular markers representing the control group. Both series show a gradual decrease in BMI over the study period. Vertical error bars are present for each data point. A legend at the bottom right identifies the blue line as 'Liraglutid'.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 107 ff.	<p><u>5. Epidemiologie / Kosten</u> Zu 3.1.3 der IQWiG Bewertung „Patientinnen und Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Zielpopulation“</p> <p>IQWiG Bewertung: Das IQWiG merkt bei der Herleitung der Zielpopulation zwei Punkte an (1):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Nichtverwendung des Beschlusses zu Dapagliflozin aus dem Jahr 2019 und 2. dass die Zulassung von Dulaglutid die Einschränkung beinhaltet, dass bei Patientinnen und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die Gabe von Dulaglutid nicht empfohlen wird. Dies berücksichtigt der pU nicht, wobei es sich hier voraussichtlich um einen geringen Anteil handelt. <p>Stellungnahme von Lilly Zu 1.: Der Beschluss zu Dapagliflozin lag zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zur formalen Vorprüfung noch nicht vor und wurde daher nicht berücksichtigt. Die im Beschluss von Dapagliflozin festgelegte Zielpopulation befindet in der von Lilly dargestellten Spanne der Zielpopulation.</p>	<p>Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen.</p> <p>Der G-BA berücksichtigt die Daten des Arbeitspapiers des IQWiG zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 in den entsprechenden Therapiesituationen gemäß der dritten Validierungsstufe (https://www.iqwig.de/download/GA16-03_Routinedaten-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2_Arbeitspapier_V1-1.pdf [Zugriff 2019-12-12]). Die im Arbeitspapier genannten Zahlen beziehen sich auf das Datenjahr 2013. Aufgrund der zunehmenden Prävalenz in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 könnten im Jahr 2019 insgesamt mehr Patienten in die Zielpopulation entfallen.</p> <p>Die berücksichtigten Patientenzahlen umfassen Patienten mit validierten (d. h. wiederholten) Verordnungen eines Wirkstoffs innerhalb des Betrachtungsjahres. Hiermit sind im 4. Quartal des Betrachtungsjahres alle neu mit Antidiabetika behandelten Patienten sowie diejenigen, die keine zweite Verordnung eines Wirkstoffs innerhalb des Betrachtungsjahres erhalten haben, nicht enthalten. Auch aus diesem Aspekt kann sich eine Unterschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergeben.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu 2.: Das IQWiG gibt den Zulassungstext bzgl. der Einschränkung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (keine Empfehlung der Anwendung bei terminaler Niereninsuffizienz; <15 ml/min/1,73 m² (2)) korrekt wieder und stellt fest, dass es sich nur um eine geringe Anzahl an Patienten handelt. Dem stimmt Lilly zu.</p> <p>Zu Abschnitt 3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem ZN</p> <p>IQWiG Bewertung</p> <p>Das IQWiG teilt in seiner Nutzenbewertung das AWG D in zwei unterschiedliche Gruppen auf. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Fragestellung D nach Kombinationstherapie mit einem kurz wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) und Kombinationstherapie mit einem lang wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) unterteilt. Die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit Kombinationstherapie mit einem kurz wirksamen Insulin wird wiederum nach dem Therapieziel der normnahen Blutzuckereinstellung und dem Therapieziel der nicht normnahen Blutzuckereinstellung unterteilt. Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation für die Fragestellung D liegen im Dossier keine Angaben vor (1).</p>	<p>Da es an Verlaufsbeobachtungen mangelt, auf deren Basis Rückschlüsse auf die Verordnungsfolgen von Antidiabetika im Krankheitsverlauf der Patienten gezogen werden können, wird bei der Bestimmung der Patientenzahlen der Patientengruppe c) (<i>Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren</i>) ein Anteil der Patienten der nächstfolgenden Therapiestufe herangezogen. Dies entspricht den Leitlinienempfehlungen in dieser Therapiesituation, dass bei diesen Patienten ebenso eine basalunterstützte orale Therapie (BOT) indiziert sein kann. Grundsätzlich werden hierbei auch Patienten berücksichtigt, die eine Monotherapie mit Basalinsulin oder Monotherapie mit Bolusinsulin erhalten.</p> <p>Insgesamt werden in der Patientengruppe c) einerseits Patienten mit einer Drei- oder Mehrfachkombination von Antidiabetika (außer Insulin) berücksichtigt, und andererseits auch diejenigen Patienten, die eine BOT, eine Monotherapie mit Basalinsulin und eine Monotherapie mit Bolusinsulin erhalten.</p> <p>Bei der Bestimmung der Patientenzahlen der Patientengruppe d) (<i>Patienten, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen Antidiabetikum)</i>) werden einerseits Zweifachkombinationen aus Insulin und einem weiteren Antidiabetikum (hier: Metformin, Sulfonylharnstoff, ein anderes</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme von Lilly:</p> <p>Der G-BA hat in seinem Beratungsgespräch bzw. auch in den bereits verhandelten Verfahren innerhalb der Indikation T2DM und insbesondere bei Semaglutid, einem weiteren GLP-1-RA, zu denen alle finalen Beschlüsse vorliegen, in vier AWG A-D unterteilt. Eine weitere Unterteilung der AWG ist in den Beschlüssen zu den gleichgelagerten Verfahren nicht erfolgt. Lilly hat sich an die im Beratungsgespräch genannten und an den Beschlüssen der anderen Verfahren orientiert.</p> <p>AWG E (REWIND-Population)</p> <p>IQWiG Bewertung:</p> <p>Das IQWiG stellt zusammenfassend fest, dass die vom pU angegebene Spanne von Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (untere Grenze) und Patientinnen und Patienten sowohl mit kardiovaskulären Risikofaktoren als auch mit kardiovaskulären Erkrankungen (obere Grenze) mit Unsicherheit behaftet sei (1).</p> <p>Insbesondere kommt das IQWiG zu dem Fazit, dass die Kriterien der zugrunde liegenden Routedatenanalysen beider Anteilswerte hinsichtlich der Zielpopulation unterschiedlichen Operationalisierungen</p>	<p>Antidiabetikum) berücksichtigt. Bei diesen Zweifachkombinationen sind alle möglichen Arten der Insulintherapie (Basal-, Bolus-, CT, ICT, sonstige Insulinkombinationen) umfasst. Andererseits werden in dieser Patientengruppe auch diejenigen Patienten berücksichtigt, die eine Monotherapie mit Insulin im Rahmen einer CT, einer ICT sowie sonstige Insulinkombinationen erhalten (außer Monotherapie mit Basalinsulin, Monotherapie mit Bolusinsulin). Da Patienten, die im Rahmen einer BOT eine Zweifachkombination aus Basalinsulin und einem weiteren Antidiabetikum auch in der Patientengruppe c) umfasst sind, kann eine mögliche Überschätzung der Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Bezüglich der Anteile an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in der Patientengruppe d) liegen keine validen Angaben vor. Dies trägt zu einer weiteren Unsicherheit hinsichtlich der Patientenzahlen bei. Daher erfolgt im Beschluss eine Angabe der Patientengruppen ohne separate Darstellungen der Patientenzahlen bei den Subpopulationen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der pUs unterliegen. Diese würden sich jeweils auch in den Einschlusskriterien der zugehörigen klinischen Studien des jeweiligen Arzneimittels ergeben und eine Übertragbarkeit des Anteils aus dem Dossier zu Semaglutid für die Bestimmung der Zielpopulation von Dulaglutid aufgrund der sich daraus ergebenden potenziellen Unterschiede in den Patientencharakteristika erschweren.</p> <p>Stellungnahme von Lilly:</p> <p>Wie das IQWiG korrekt anmerkt sind die aus den jeweiligen CVOT resultierenden Patientenpopulationen von Semaglutid und Dulaglutid nicht vergleichbar. Aufgrund der eingeschränkten Datenlage und Unsicherheit bei der Bestimmung der Patientenpopulation im AWG, hat sich Lilly entschlossen, die im Dossier zu Semaglutid hergeleiteten Patientenpopulation für Patienten mit manifester CV-Erkrankung als Untergrenze zu verwenden. Durch eigene Analysen auf Basis der Patient INSIGHTS Analytics (PIA-Datenbank) wurde für die breitere REWIND Population die bestmöglich Zielpopulation hergeleitet. Die dadurch ermittelte Obergrenze von 84% wird zudem, wie im Dossier bereits dargestellt (31), durch die ebenfalls auf deutschen Versorgungsdaten der Betriebskrankenkassen (BKK) basierenden Ergebnissen der Studie von Birkeland et al. unterstützt (32).</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dulaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). IQWiG-Berichte – Nr. 909 (A20-09) 2020 [updated 04.05.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3499/2020-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dulaglutid_D-511.pdf.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity® 0,75 mg / 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigen. Oktober 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerFO: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dulaglutid. 2019 [updated 27.04.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3886/2019-07-18_AM-RL-XII_Dulaglutid_Veranlassung-erneute-NB.pdf.
4. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dulaglutid (Trulicity®). Modul 4E. 2020.
5. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dulaglutid (Trulicity®). Modul 1. 2020.
6. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dulaglutid (Trulicity®). Modul 4D. 2020.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dulaglutid. 2015.
8. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dulaglutid (Trulicity®). Modul 1. 2015.
9. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dulaglutid (Trulicity®). Modul 4D. 2015.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dulaglutid. 2015.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dulaglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 299 (A15-07) 2015 [updated 20.05.2020. Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/157/#tab/nutzenbewertung>.
12. Graveling AJ, Frier BM. The risks of nocturnal hypoglycaemia in insulin-treated diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2017;133:30-9.
13. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. Diabetes. 2014;63(5):1738-47.

14. Eli Lilly and Company. GBDX Clinical Study Report. A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate or Severe Chronic Kidney Disease (AWARD-7: Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes - 7). . 2017.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 399 (Auftrag A16-12) 2016 [updated 10.01.2019. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/220/#tab/nutzenbewertung>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 721 (A18-75) 2019 [updated 15.02.2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2722/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Semaglutid-D-404.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). IQWiG-Berichte – Nr. 820 (A19-53) 2019 [updated 08.10.2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3127/2019-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin-D-461.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin. 2016.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin. 2016.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Semaglutid. 2019 03.05.2019.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)). 2019.
22. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. 2014 [updated 01.11.2019. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf.
23. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein H, et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie und Stoffwechsel. 2019;14(S 02):S167-S87.
24. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020;43(2):487-93.

25. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
26. Marx N, Frantz S, Gitt AK, Zirlik A. Kommentar zu den Leitlinien (2019) der European Society of Cardiology (ESC) zu „Diabetes, Prädiabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen“. *Der Kardiologe*. 2020.
27. Eli Lilly and Company. GBDJ Clinical Study Report. The effect of dulaglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND). . 2019.
28. Bohn B, Bramlage P, Seufert J, Lanzinger S, Danne T, Holl RW. Welche Patienten mit Typ-2-Diabetes bekommen neue Antidiabetika? *Der Diabetologe*. 2018;15(2):96-103.
29. Gerstein HC, Hart R, Colhoun HM, Diaz R, Lakshmanan M, Botros FT, et al. The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(2):106-14.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-278. Dulaglutid zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus. 29. Mai 2019.
31. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dulaglutid (Trulicity®). Modul 3E. 2020.
32. Birkeland KI, Bodegard J, Norhammar A, Kuiper JG, Georgiada E, Beekman-Hendriks WL, et al. How representative of a general type 2 diabetes population are patients included in cardiovascular outcome trials with SGLT2 inhibitors? A large European observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):968-74.

Abkürzungsverzeichnis:

ADA: American Diabetes Association

ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease

AWG: Anwendungsgebiet

BMI: Body-Mass-Index

BKK: Betriebskrankenkasse

CKD: chronic kidney disease

CV: Kardiovaskulär

CVOT: Kardiovaskuläre Langzeitstudie (Cardiovascular Outcome Trial)

DDG: Deutsche Diabetes Gesellschaft

EASD: European Association for the Study of Diabetes

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

ESC European Society of Cardiology

FI: Fachinformation

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

GI: Gastrointestinal

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1-RA: Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1) Rezeptoragonist
HR: Hazard Ratio
IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI: Konfidenzintervall
MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis (Major Adverse Cardiovascular Event)
MWD: Mittelwertsdifferenz
mmHG: Millimeter-Quecksilbersäule
NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie
NW: Nebenwirkung
OR: Odds Ratio
PIA: Patient INSIGHTS Analytics
PT: Preferred Term
pU: pharmazeutischer Unternehmer
RR: Relatives Risiko
SGLT2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2)
SoC: Standardtherapie
SOC. System Organ Class
SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus
UE: Unerwünschte Ereignisse
ZN: Zusatznutzen
ZV: Zerebrovaskulär
ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Anhang:

Zusammenfassung der Ergebnisse für das AWG D aus Modul 1 des 1. Dulaglutid-Nutzendossiers, 2015 (Tabelle-1 und Tabelle-2)

Anhang-Tabelle 1: AWARD-4: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens der Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin auf Endpunktebene –kontinuierliche Endpunkte (Nutzendossier, Modul 1, 2015)

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

	MWD [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin°	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
26/52 Wochen	-3,23 [-3,99; -2,48]/ -3,20 [-3,81; -2,59]	<input type="checkbox"/> 0,001/ <input type="checkbox"/> 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	a.# -2,95 [-3,66; -2,25]/ -2,86 [-3,74; -1,99]	<input type="checkbox"/> 0,001/ <input type="checkbox"/> 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Veränderungen des BMI			
Dulaglutid 0,75 mg°			
26/52 Wochen	-0,79 [-1,03; -0,55]/ -0,76 [-1,06; -0,46]	<input type="checkbox"/> 0,001/ <input type="checkbox"/> 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°			
26/52 Wochen	-1,20 [-1,44; -0,96]/ -1,24 [-1,55; -0,94]	<input type="checkbox"/> 0,001/ <input type="checkbox"/> 0,001	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Lebensqualität			
EQ-5D Index Score zum Zeitpunkt 26/52 Wochen			
Dulaglutid 0,75 mg°			
UK Population	0,01 [-0,02; 0,04]/ -0,00 [-0,04; 0,03]	0,6029/ 0,8212	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
US Population	0,01 [-0,02; 0,03]/ -0,00 [-0,03; 0,02]	0,6007/ 0,8821	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
VAS Health State Score	-0,53 [-2,81; 1,74]/ -1,57 [-3,93; 0,79]	0,6460/ 0,1919	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°			
UK Population	-0,00 [-0,03; 0,03]/ -0,01 [-0,04; 0,02]	0,9557/ 0,5631	<i>Kein Anhaltspunkt auf Zusatznutzen</i>

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

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

Anhang-Tabelle-2: AWARD-4: Darstellung des medizinischen Zusatznutzens der Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin auf Endpunktebene – dichotome Endpunkte

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin°	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Studie H9X-MC-GBDD, AWARD-4 a. Sensitivitätsanalyse			
Morbidität			
Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 %			
Dulaglutid 0,75 mg°			
26/52 Wochen	1,21 [1,067; 1,382]/	0,003/	<i>Hinweis auf einen geringen/ nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
	1,14 [0,976; 1,338]	0,096	
	a.# 1,20 [1,031; 1,396]/	0,018/	<i>Hinweis auf einen geringen/ nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
	1,14 [0,939; 1,374]	0,189	
Dulaglutid 1,5 mg°			
26/52 Wochen	1,19 [1,045; 1,358]/	0,008/	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
	1,19 [1,017; 1,387]	0,029	
	a.# 1,14 [0,972; 1,332]/	0,109/	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
	1,18 [0,976; 1,425]	0,087	
Anteil Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 %			
Dulaglutid 0,75 mg°			
26/52 Wochen	1,15 [0,935; 1,404]/	0,189/	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
	1,14 [0,898; 1,451]	0,279	
	a.# 1,03 [0,803; 1,314]/	0,832/	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
	1,01 [0,750; 1,362]	0,944	
Dulaglutid 1,5 mg°			

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin°	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
26/52 Wochen	1,28 [1,053; 1,555]/	0,012/	<i>Hinweis auf einen geringen/nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
	1,21 [0,956; 1,531]	0,112	
	a.# 1,18 [0,931; 1,494]/	0,171/	<i>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i>
	1,14 [0,851; 1,520]	0,384	
Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle (persistierende Hyperglykämie)			
Dulaglutid 0,75 mg°			
52 Wochen	3,12 [0,836; 11,617]	0,105#	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°			
52 Wochen	0,51 [0,053; 4,960]	1,000#	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>

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

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin°	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne schwere Hypoglykämien			
< 54 mg/dL (3,0 mmol/L)	3,28 [2,159; 4,967]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	2,89 [1,835; 4,567]	< 0,001	
HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche/schwere Hypoglykämien			
< 54 mg/dL (3,0 mmol/L)	3,31 [2,114; 5,176]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	3,26 [1,971; 5,381]	< 0,001	
≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L)	4,04 [2,441; 6,699]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	3,75 [2,131; 6,614]	< 0,001	
	a.# 4,03 [2,255; 7,198]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
	2,74 [1,448; 5,179]	< 0,001	

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

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin°	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne bestätigte symptomatische Hypoglykämien			
< 54 mg/dL (3,0 mmol/L)	4,28 [2,497; 7,323]/ 3,37 [1,853; 6,122]	< 0,001/ < 0,001	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne nächtliche Hypoglykämien			
< 54 mg/dL (3,0 mmol/L)	4,58 [2,978; 7,050]/ 3,68 [2,242; 6,031]	< 0,001/ < 0,001	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>
HbA_{1c} < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne schwere Hypoglykämien			
< 54 mg/dL (3,0 mmol/L)	4,15 [2,772; 6,225]/ 3,29 [2,099; 5,145]	< 0,001/ < 0,001	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</i>

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

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin°	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
≥ 10 %	7,76 [1,750; 34,421]/ 7,71 [1,327; 44,763]	0,007#/ 0,029#	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Kardiovaskuläre Morbidität, Patienten mit ≥ 1 kardiovaskulären Ereignis			
Dulaglutid 0,75 mg°			
52 Wochen	0,51 [0,192; 1,328]	0,231	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Dulaglutid 1,5 mg°			
52 Wochen	0,42 [0,149; 1,172]	0,138	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>

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

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin°	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre Morbidität			
26/52 Wochen	0,65 [0,309; 1,362]/ 0,70 [0,362; 1,364]	0,333/ 0,377	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Nichtkardial und nichtzerebral mikrovaskulär: neuronale Ereignisse			
26/52 Wochen	0,56 [0,189; 1,644]/ 0,50 [0,174; 1,450]	0,418/ 0,295	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Nichtkardiale und nichtzerebrale makrovaskuläre Morbidität			
26/52 Wochen	1,50 [0,258; 8,716]/ 1,00 [0,253; 3,974]	0,686#/ 1,000	<i>Kein Hinweis auf Zusatznutzen</i>
Sicherheit/Nebenwirkungen			
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie, cut-off: \square 54 mg/dL (3,0 mmol/L) bis zum Zeitpunkt 26/52 Wochen			
Dulaglutid 0,75 mg°			
Gesamt	1,01 [0,913; 1,118]/ 1,06 [0,970; 1,161] a.# 1,03 [0,918; 1,149]/ 1,09 [0,988; 1,204]	0,843/ 0,196 0,637/ 0,084	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Bestätigte symptomatische	1,03 [0,916; 1,149]/ 1,09 [0,985; 1,205] a.# 1,05 [0,929; 1,196]/ 1,11 [0,997; 1,246]	0,660/ 0,094 0,414/ 0,055	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Asymptomatische	0,81 [0,592; 1,104]/ 0,96 [0,736; 1,254] a.# 0,72 [0,509; 1,018]/ 0,89 [0,661; 1,193]	0,179/ 0,766 0,061/ 0,430	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Nächtliche	0,71 [0,560; 0,910]/ 0,75 [0,608; 0,920]	0,006/ 0,005	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin°	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
Nicht-nächtliche	a.# 0,70 [0,526; 0,923]/ 0,73 [0,577; 0,923]	0,011/ 0,008	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>	
	1,01 [0,906; 1,126]/ 1,07 [0,969; 1,177]	0,854/ 0,183	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>	
	a.# 1,04 [0,923; 1,172]/ 1,10 [0,989; 1,224]	0,517/ 0,079	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>	
	Schwere	0,56 [0,190; 1,655]/ 0,51 [0,207; 1,233]	0,418/ 0,181	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 0,51 [0,156; 1,284]/ 0,47 [0,182; 1,219]	0,382/ 0,159	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>	
Dulaglutid 1,5 mg°				
Gesamt	0,92 [0,827; 1,029]/ 0,97 [0,881; 1,072]	0,147/ 0,571	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>	
	a.# 0,94 [0,829; 1,060]/ 0,97 [0,863; 1,081]	0,299/ 0,542	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>	
	Bestätigte symptomatische	0,90 [0,794; 1,019]/ 0,98 [0,882; 1,098]	0,096/ 0,772	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 0,92 [0,798; 1,059]/ 0,97 [0,856; 1,102]	0,241/ 0,653	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>	

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

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin°	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Nächtliche	a.# 0,94 [0,813; 1,076]/ 0,98 [0,868; 1,114]	0,348/ 0,797	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,74 [0,631; 0,861]/ 0,80 [0,698; 0,910]	< 0,001/ < 0,001	<i>Hinweis auf ein geringeres Schaden-potenzial</i>
	a.# 0,76 [0,641; 0,903]/ 0,80 [0,692; 0,927]	0,002/ 0,003	<i>Hinweis auf ein geringeres Schaden-potenzial</i>
	0,98 [0,926; 1,044]/ 1,00 [0,945; 1,056]	0,579/ 0,966	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Nicht-nächtliche	a.# 1,02 [0,957; 1,090]/ 1,04 [0,974; 1,102]	0,526/ 0,264	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,56 [0,190; 1,655]/ 0,51 [0,207; 1,233]	0,418/ 0,181	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Schwere	a.# 0,51 [0,156; 1,673]/ 0,47 [0,182; 1,219]	0,382/ 0,159	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	Dulaglutid 1,5 mg°		
Gesamt	0,96 [0,903; 1,020]/ 0,96 [0,906; 1,019]	0,187/ 0,177	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 0,97 [0,906; 1,043]/ 0,98 [0,912; 1,046]	0,421/ 0,504	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Bestätigte symptomatische	0,95 [0,878; 1,031]/ 0,96 [0,894; 1,040]	0,220/ 0,346	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 0,93 [0,852; 1,023]/ 0,96 [0,879; 1,041]	0,137/ 0,302	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Asymptomatische	0,89 [0,787; 1,008]/ 0,94 [0,837; 1,046]	0,066/ 0,240	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 0,93 [0,808; 1,074]/ 0,94 [0,830; 1,076]	0,325/ 0,392	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin°	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Nächtliche	0,76 [0,654; 0,887]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,80 [0,705; 0,918]	0,001	
	a.# 0,78 [0,654; 0,922]/	0,003/	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,82 [0,708; 0,948]	0,007	
Nicht-nächtliche	0,96 [0,897; 1,018]/	0,159/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,96 [0,899; 1,017]	0,150	
	a.# 0,97 [0,897; 1,040]	0,352/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,97 [0,904; 1,043]	0,423	
Schwere	0,45 [0,140; 1,447]/	0,262/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,58 [0,247; 1,360]	0,277	
	a.# 0,40 [0,107; 1,483]/	0,223/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,57 [0,232; 1,408]	0,257	
Todesfälle			
Dulaglutid 0,75 mg°			
52 Wochen	0,37 [0,052; 2,638]	0,624 [#]	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 0,52 [0,054; 5,052]	1,000 [#]	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin°	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Dulaglutid 1,5 mg°			
52 Wochen	0,37 [0,051; 2,620]	0,624 [#]	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 0,54 [0,056; 5,187]	1,000 [#]	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)/Patienten mit ≥ 1 SUE			
Dulaglutid 0,75 mg°			
26/52 Wochen	0,88 [0,566; 1,359]/	0,557/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,82 [0,572; 1,184]	0,293	
	a.# 0,92 [0,557; 1,506]/	0,729/	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,87 [0,577; 1,318]	0,515	
Dulaglutid 1,5 mg°			
26/52 Wochen	0,37 [0,205; 0,668]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,50 [0,325; 0,773]	0,001	
	a.# 0,40 [0,203; 0,777]/	0,005/	<i>Hinweis auf ein geringeres Schadenspotenzial</i>
	0,61 [0,384; 0,982]	0,039	
SUE, die in mindestens 1 % der Patienten auftraten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen			
Dulaglutid 0,75 mg°			
PT: Peumonie	3,38 [0,582; 19,640]	0,215 [#]	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Angina pectoris	0,14 [0,014; 1,310]	0,249 [#]	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Erkrankungen der Koronararterie	0,14 [0,014; 1,310]	0,249 [#]	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Synkope	7,52 [0,079; 72,542]	0,122 [#]	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Harnwegsinfektionen	7,52 [0,079; 72,542]	0,122 [#]	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°			
PT: Peumonie	1,00 [0,063; 16,080]	1,000 [#]	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Angina pectoris	0,37 [0,051; 2,620]	0,624 [#]	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Erkrankungen der Koronararterie	0,37 [0,051; 2,620];	0,624 [#]	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin°	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Synkope	n. b.	n. b.	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
PT: Harnwegsinfektionen	n. b.	n. b.	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UEs)/Patienten mit ≥ 1 UE			
Dulaglutid 0,75 mg°			
26/52 Wochen	1,23 [1,092; 1,376]/	< 0,001/	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
	1,13 [1,024; 1,242]	0,014	
	a.# 1,20 [1,053; 1,359]/	0,006/	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial/
	1,11 [1,000; 1,238];	0,049	Kein Hinweis auf ein höheres/ geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°			
26/52 Wochen	1,14 [1,014; 1,291]/	0,028/	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial/
	1,06 [0,955; 1,170]	0,285	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
	a.# 1,12 [0,979; 1,281]/	0,097/	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
	1,04 [0,930; 1,168]	0,479	
UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten bis zum Zeitpunkt 52 Wochen			
Dulaglutid 0,75 mg°			
PT: Nasopharyngitis	1,01 [0,636; 1,604]	0,966	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
PT: Kopfschmerzen	1,31 [0,750; 2,299]	0,338	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
PT: Influenza	1,48 [0,743; 2,934]	0,281	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
PT: Harnwegsinfektionen	1,14 [0,583; 2,249]	0,694	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
PT: Verdauungsstörungen (Dyspepsie)	5,34 [1,621; 17,587]	0,006#	Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial
PT: Bronchitis	0,71 [0,347; 1,467]	0,447	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
PT: Gelenkschmerzen (Arthralgie)	0,88 [0,424; 1,808]	0,847	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
PT: Periphere Ödeme	1,68 [0,749; 3,787]	0,218	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial
Dulaglutid 1,5 mg°			
PT: Nasopharyngitis	0,63 [0,367; 1,071]	0,084	Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin°	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Kopfschmerzen	0,85 [0,456; 1,595]	0,618	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Influenza	1,16 [0,561; 2,390]	0,704	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Harnwegsinfektionen	0,67 [0,305; 1,465]	0,414	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin°	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Verdauungsstörungen (Dyspepsie)	7,03 [3,929; 15,001]	< 0,001 [#]	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
PT: Bronchitis	0,47 [0,207; 1,077]	0,100	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Gelenkschmerzen (Arthralgie)	0,54 [0,230; 1,243]	0,201	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
PT: Periphere Ödeme	0,78 [0,295; 2,068]	0,801	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Studienabbrüche wegen UE/Tod			
Dulaglutid 0,75 mg°			
52 Wochen	1,29 [0,594; 2,785]	0,547	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 1,28 [0,513; 3,178]	0,638	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°			
52 Wochen	1,92 [0,940; 3,902]	0,072	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 2,36 [1,046; 5,317]	0,042	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
Therapieabbrüche wegen UE/Tod			
Dulaglutid 0,75 mg°			
52 Wochen	1,77 [0,886; 3,527]	0,110	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
	a.# 1,43 [0,648; 3,155]	0,408	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg°			
52 Wochen	2,59 [1,358; 4,948]	0,003	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	a.# 2,73 [1,345; 5,523]	0,005	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinaltrakt (GI) bis zum Zeitpunkt 26/52 Wochen			
Dulaglutid 0,75 mg°			
PT: Übelkeit	6,93 [3,187; 15,057]/ 5,25 [2,723; 10,136]	< 0,001/ < 0,001	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin°	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Erbrechen	a.# 6,13 [2,632; 14,270]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	5,11 [2,443; 10,676]	< 0,001	
	7,83 [2,799; 21,902]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	6,26 [2,470; 15,885]	< 0,001	
	a.# 7,49 [2,272; 24,688]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	5,62 [1,966; 16,053]	< 0,001	

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin°	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Diarrhoe	3,03 [1,728; 5,314]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	2,58 [1,534; 4,344]	< 0,001	
	a.# 2,41 [1,323; 4,381]/	0,003/	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	2,17 [1,232; 3,823]	0,006	
PT: Appetitlosigkeit	7,93 [3,103; 20,241]/	< 0,001#/	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	7,93 [3,103; 20,241]	< 0,001#	
	a.# 8,07 [2,979; 21,839]/	< 0,001#/	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	8,07 [2,979; 21,839]	< 0,001#	
Dulaglutid 1,5 mg°			
PT: Übelkeit	10,61 [4,970; 22,638]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	7,63 [4,024; 14,452]	< 0,001	
	a.# 10,66 [4,700; 24,166]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	8,25 [4,047; 16,839]	< 0,001	
PT: Erbrechen	8,03 [2,875; 22,414]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	7,22 [2,875; 18,154]	< 0,001	
	a.# 9,43 [2,902; 30,669]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	8,12 [2,914; 22,650]	< 0,001	
PT: Diarrhoe	3,28 [1,881; 5,712]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	2,73 [1,631; 4,574]	< 0,001	
	a.# 2,85 [1,585; 5,109]/	< 0,001/	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	2,49 [1,429; 4,338]	< 0,001	
PT: Appetitlosigkeit	8,10 [3,693; 17,772]/	< 0,001#/	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	8,13 [3,759; 17,590]	< 0,001#	
	a.# 8,58 [3,714; 19,833]/	< 0,001#/	<i>Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial</i>
	8,62 [3,795; 19,599]	< 0,001#	

	RR [95 %-KI] gegenüber Insulin glargin [°]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis zum Zeitpunkt 52 Wochen			
Dulaglutid 0,75 mg[°]			
Pankreas	n. b.	n. b.	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Schilddrüse	1,51 [0,260; 8,776]	0,685 [#]	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Dulaglutid 1,5 mg[°]			
Pankreas	n. b.	n. b.	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
Schilddrüse	2,76 [0,685; 11,130]	0,176 [#]	<i>Kein Hinweis auf ein höheres oder geringeres Schadenspotenzial</i>
[°] + Insulin lispro (□ Metformin) [#] Die Sensitivitätsanalyse umfasst die Patientenpopulation mit einem <i>Baseline</i> HbA _{1c} Wert ≥ 7,5 % und ≤ 11,0 % HbA _{1c} -Wert: glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; n. b.: nicht berechenbar; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; PT: <i>Preferred Term</i> Statistisch signifikante Ergebnisse sind grau hervorgehoben.			

Zusätzliche Analysen AWARD-4-Studie:

Anhang-Tabelle-3: Kardiovaskuläre Morbidität (Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin)

Adjudizierte kardiovaskuläre Ereignisse	Dulaglutid 1,5 mg	Insulin glargin	Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	ARR [95% KI] p-Wert
Kardiovaskuläre Ereignisse	5 / 295 (1,69)	12 / 296 (4,05)	0,42 [0,149;1,172] 0,138*c	0,41 [0,111;1,266] 0,138*c	-0,024 [-0,104;0,057] 0,142*d
Tödliche kardiovaskuläre Ereignisse	0 / 295 (0,00)	2 / 296 (0,68)	0,14*a [0,008;2,169] 0,499*c	0,20*b [0,010;Inf] 0,499*c	-0,007 [-0,087;0,074] 0,480*d
Nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse	5 / 295 (1,69)	11 / 296 (3,72)	0,46*a [0,160;1,297] 0,204*c	0,45 [0,120;1,418] 0,204*c	-0,020 [-0,101;0,060] 0,208*d

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko.

*a Peto's Odds Ratio
 *b Korrekturfaktor 0,5
 *c Fisher's Exakt Test
 *d Stetigkeits-adjustierter Chi²-Test (Z-test)

Anhang-Tabelle-4: Patienten mit tödlichen kardiovaskulären Ereignissen bis Woche 52 (Dulaglutid 1,5mg vs. Insulin glargin)

Kardiovaskuläre s Ereignis	Dulaglutid 1,5 mg	Insulin glargin	Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	ARR [95% KI] p-Wert
Tödlicher kardiogener Schock	0 / 295 (0,0)	1 / 296 (0,3)	0,14*a [0,00;6,84] 1,000*c	0,14*a [0,00;6,84] 1,000*c	-0,003 [-0,084;0,077] 1,000*d
Kammerflimmern tödlich	0 / 295 (0,0)	1 / 296 (0,3)	0,14*a [0,00;6,84] 1,000*c	0,14*a [0,00;6,84] 1,000*c	-0,003 [-0,084;0,077] 1,000*d

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;
N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko.

*a Peto's Odds Ratio
*c Fisher's Exakt Test
*d Stetigkeits-adjustierter Chi²-Test (Z-test)

Anhang-Tabelle-5: Patienten mit nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen bis Woche 52 (Dulaglutid 1,5mg vs. Insulin glargin)

Kardiovaskuläres Ereignis	Dulaglutid 1,5 mg	Insulin glargin	Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	ARR [95% KI] p-Wert
Akutes Koronarsyndrom	3 / 295 (1,0)	6 / 296 (2,0)	0,50 [0,00;14,20] 0,504*c	0,50 [0,08;2,35] 0,504*c	-0,010 [-0,091;0,070] 0,505*d
Akutes Koronarsyndrom: Myokardinfarkt	2 / 295 (0,7)	4 / 296 (1,4)	0,51*a [0,10;2,56] 0,686*c	0,51*a [0,10;2,56] 0,686*c	-0,007 [-0,087;0,074] 0,685*d
Akutes Koronarsyndrom: Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	1 / 295 (0,3)	3 / 296 (1,0)	0,37*a [0,05;2,62] 0,624*c	0,37*a [0,05;2,62] 0,624*c	-0,007 [-0,087;0,074] 0,618*d
Ischämischer Schlaganfall	1 / 295 (0,3)	1 / 296 (0,3)	1,00*a [0,06;16,08] 1,000*c	1,00*a [0,06;16,08] 1,000*c	0,000 [-0,080;0,080] 1,000*d
Revaskularisation der Koronararterien	3 / 295 (1,0)	6 / 296 (2,0)	0,50 [0,00;14,20] 0,504*c	0,50 [0,08;2,35] 0,504*c	-0,010 [-0,091;0,070] 0,505*d
Revaskularisation der Koronararterien: Koronararterien-Bypass-Operationen	1 / 295 (0,3)	1 / 296 (0,3)	1,00*a [0,06;16,08] 1,000*c	1,00*a [0,06;16,08] 1,000*c	0,000 [-0,080;0,080] 1,000*d
Revaskularisation der Koronararterien: Perkutane koronare Intervention	2 / 295 (0,7)	5 / 296 (1,7)	0,42*a [0,10;1,87] 0,450*c	0,42*a [0,10;1,87] 0,450*c	-0,010 [-0,091;0,070] 0,450*d
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.e.: nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko. *a Peto's Odds Ratio *c Fisher's Exakt Test *d Stetigkeits-adjustierter Chi ² -Test (Z-test)					

Anhang-Tabelle-6: Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen bis Woche 52 – Relatives Risiko (Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin)

Outcome	Dula 1.5mg (N=295)			Ins. Glargine (N=296)			Dula 1.5mg vs Insulin Glargine (c)		
	N (a)	n	%	N (a)	n	%	Measurement	95% CI	p-value
Pts with >= 1 cerebrovascular event	295	2	0.68	296	2	0.68	Peto OR:	1.00 (0.141;7.159)	Asymptotic 1.000 Fisher's
SOC Nervous system disorders									
HLT Central nervous system	295	1	0.34	296	1	0.34	Peto OR:	1.00 (0.063;16.080)	Asymptotic 1.000 Fisher's
PT Cerebellar infarction	295	0	0.00	296	0	0.00	NE	NE	NE
PT Ischaemic stroke	295	0	0.00	296	1	0.34	Peto OR:	0.14 (0.003;6.844)	Asymptotic 1.000 Fisher's
PT Cerebrovascular accident	295	1	0.34	296	0	0.00	Peto OR:	7.41 (0.147;373.651)	Asymptotic 0.499 Fisher's
PT Haemorrhagic stroke	295	0	0.00	296	0	0.00	NE	NE	NE
HLT Central nervous system vascular disorders NEC	295	0	0.00	296	1	0.34	Peto OR:	0.14 (0.003;6.844)	Asymptotic 1.000 Fisher's
PT Carotid artery disease	295	0	0.00	296	1	0.34	Peto OR:	0.14 (0.003;6.844)	Asymptotic 1.000 Fisher's
HLT Disturbances in consciousness NEC	295	1	0.34	296	0	0.00	Peto OR:	7.41 (0.147;373.651)	Asymptotic 0.499 Fisher's
PT Syncope	295	1	0.34	296	0	0.00	Peto OR:	7.41 (0.147;373.651)	Asymptotic 0.499 Fisher's
HLT Transient cerebrovascular events	295	0	0.00	296	0	0.00	NE	NE	NE
PT Transient ischaemic attack	295	0	0.00	296	0	0.00	NE	NE	NE

a Number of patients in analysis

c estimates <1 are in favor of dula 1.5mg; estimates >1 are in favor of insulin glargine

Abbreviations: ARD Absolute risk difference, CI confidence interval, NE not estimated, OR Odds ratio, PT Preferred Term, pts patients, RR risk ratio, SOC System Organ Class
HLT High Level Term

Anhang-Tabelle-7: Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen bis Woche 52 – Odds Ratio und Absolute Risikodifferenz (Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin)

Outcome	Dula 1.5mg (N=295)			Ins. Glargine (N=296)			Dula 1.5mg vs Insulin Glargine (c)			Dula 1.5mg vs Insulin Glargine (d)		
	N (a)	n	%	N (a)	n	%	OR	95% CI	p-value	ARD	95% CI	p-value (e)
Pts with >= 1 cerebrovascular event	295	2	0.68	296	2	0.68	1.00	(0.072;13.928) Exact	1.000 Fisher's	0.000	(-0.080;0.080) Exact	1.000
SOC Nervous system disorders												
HLT Central nervous system	295	1	0.34	296	1	0.34	1.00	(0.013;79.027) Exact	1.000 Fisher's	0.000	(-0.080;0.080) Exact	1.000
PT Cerebellar infarction	295	0	0.00	296	0	0.00	NE	NE	NE	NE	NE	NE
PT Ischaemic stroke	295	0	0.00	296	1	0.34	0.33	(0.052;Inf) Exact	1.000 Fisher's	-0.003	(-0.084;0.077) Exact	1.000
PT Cerebrovascular accident	295	1	0.34	296	0	0.00	3.02	(0.053;Inf) Exact	0.499 Fisher's	0.003	(-0.077;0.084) Exact	0.999
PT Haemorrhagic stroke	295	0	0.00	296	0	0.00	NE	NE	NE	NE	NE	NE
HLT Central nervous system vascular disorders NEC	295	0	0.00	296	1	0.34	0.33	(0.052;Inf) Exact	1.000 Fisher's	-0.003	(-0.084;0.077) Exact	1.000
PT Carotid artery disease	295	0	0.00	296	1	0.34	0.33	(0.052;Inf) Exact	1.000 Fisher's	-0.003	(-0.084;0.077) Exact	1.000
HLT Disturbances in consciousness NEC	295	1	0.34	296	0	0.00	3.02	(0.053;Inf) Exact	0.499 Fisher's	0.003	(-0.077;0.084) Exact	0.999
PT Syncope	295	1	0.34	296	0	0.00	3.02	(0.053;Inf) Exact	0.499 Fisher's	0.003	(-0.077;0.084) Exact	0.999
HLT Transient cerebrovascular events	295	0	0.00	296	0	0.00	NE	NE	NE	NE	NE	NE
PT Transient ischaemic attack	295	0	0.00	296	0	0.00	NE	NE	NE	NE	NE	NE

a Number of patients in analysis

c estimates <1 are in favor of dula 1.5mg; estimates >1 are in favor of insulin glargine

d estimates <0 are in favor of dula 1.5mg; estimates >0 are in favor of insulin glargine

e Normal Z-test (with continuity correction) used to compare two independent binomial proportions

Abbreviations: ARD Absolute risk difference, CI confidence interval, NE not estimated, OR Odds ratio, PT Preferred Term, pts patients, RR risk ratio, SOC System Organ Class

HLT High Level Term

Anhang-Tabelle-8: Patienten mit vaskulären Ereignissen bis Woche 52 – Relatives Risiko (Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin)

Outcome	Dula 1.5mg (N=295)			Ins. Glargine (N=296)			Dula 1.5mg vs Insulin Glargine (c)			
	N (a)	n	%	N (a)	n	%	Measurement	95% CI		p-value
Pts with >=1 vascular event	295	18	6.10	296	24	8.11	RR:	0.75 (0.417;1.357)	Asymptotic	0.343 chi-square
SOC Nervous system disorders	295	5	1.69	296	9	3.04	RR:	0.56 (0.189;1.644)	Asymptotic	0.418 Fisher's
SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders(f)	295	0	0.00	296	1	0.34	Peto OR:	0.14 (0.003;6.844)	Asymptotic	1.000 Fisher's
SOC Vascular disorders	295	4	1.36	296	3	1.01	RR:	1.34 (0.302;5.926)	Asymptotic	0.725 Fisher's
SOC Skin and subcutaneous tissue disorders	295	0	0.00	296	1	0.34	Peto OR:	0.14 (0.003;6.844)	Asymptotic	1.000 Fisher's
SOC Eye disorders	295	2	0.68	296	7	2.36	Peto OR:	0.33 (0.087;1.212)	Asymptotic	0.176 Fisher's
SOC Renal and urinary disorders	295	7	2.37	296	3	1.01	RR:	2.34 (0.611;8.967)	Asymptotic	0.222 Fisher's
Non cerebro-related neuro-microvascular disorders (g)	295	5	1.69	296	10	3.38	RR:	0.50 (0.174;1.450)	Asymptotic	0.295 Fisher's
Diabetes related non-cardio non-cerebro microvascular morbidity (h)	295	14	4.75	296	20	6.76	RR:	0.70 (0.362;1.364)	Asymptotic	0.377 Fisher's
Diabetes related non-cardio non-cerebro macrovascular morbidity (i)	295	4	1.36	296	4	1.35	RR:	1.00 (0.253;3.974)	Asymptotic	1.000 Fisher's

a Number of patients in analysis

c estimates <1 are in favor of dula 1.5mg; estimates >1 are in favor of insulin glargine

Program Location: S:\eli10\st\setup\prgm\Germany\prgm\s_2_5_4_dula15.sas

S:\eli10\st\setup\prgm\Germany\outputs\numbered

Data set Location: S:\eli10\st\stats\newdata\GBDD

f This SOC is included in this analysis as it contains the PT Neuropathic arthropathy

g Non cerebro-related neuro-microvascular disorders include the following SOCs: Nervous system disorders, Musculoskeletal and connective tissue disorders.

h Diabetes related non-cardio, non-cerebro microvascular morbidity includes the following SOCs: Nervous system disorders, Musculoskeletal and connective tissue disorders, Eye disorders, Renal and urinary disorders.

i Diabetes related non-cardio, non-cerebro macrovascular morbidity includes the following SOCs: Vascular disorders, Skin and subcutaneous tissue disorders.

Abbreviations: ARD Absolute risk difference, CI confidence interval, NE not estimated, OR Odds ratio, PT Preferred Term, pts patients, RR risk ratio, SOC System Organ Class

HLT High Level Term

Anhang-Tabelle-9: Patienten mit vaskulären Ereignissen bis Woche 52 – Odds Ratio und Absolute Risikodifferenz (Dulaglutid 1,5 mg vs. Insulin glargin)

Outcome	Dula 1.5mg (N=295)			Ins. Glargine (N=296)			Dula 1.5mg vs Insulin Glargine (c)			Dula 1.5mg vs Insulin Glargine (d)					
	N (a)	n	%	N (a)	n	%	OR	95% CI	p-value	ARD	95% CI	p-value (e)			
Pts with >=1 vascular event	295	18	6.10	296	24	8.11	0.74	(0.391;1.388)	Asymptotic	0.343	chi-square	-0.020	(-0.061;0.021)	Asymptotic	0.430
SOC Nervous system disorders	295	5	1.69	296	9	3.04	0.55	(0.143;1.855)	Exact	0.418	Fisher's	-0.013	(-0.094;0.067)	Exact	0.421
SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders(f)	295	0	0.00	296	1	0.34	0.33	(0.052;Inf)	Exact	1.000	Fisher's	-0.003	(-0.084;0.077)	Exact	1.000
SOC Vascular disorders	295	4	1.36	296	3	1.01	1.34	(0.225;9.240)	Exact	0.725	Fisher's	0.003	(-0.077;0.084)	Exact	0.996
SOC Skin and subcutaneous tissue disorders	295	0	0.00	296	1	0.34	0.33	(0.052;Inf)	Exact	1.000	Fisher's	-0.003	(-0.084;0.077)	Exact	1.000
SOC Eye disorders	295	2	0.68	296	7	2.36	0.28	(0.028;1.500)	Exact	0.176	Fisher's	-0.017	(-0.097;0.064)	Exact	0.181
SOC Renal and urinary disorders	295	7	2.37	296	3	1.01	2.37	(0.535;14.344)	Exact	0.222	Fisher's	0.014	(-0.067;0.094)	Exact	0.336
Non cerebro-related neuro-microvascular disorders (g)	295	5	1.69	296	10	3.38	0.49	(0.131;1.609)	Exact	0.295	Fisher's	-0.017	(-0.097;0.064)	Exact	0.299
Diabetes related non-cardio non-cerebro microvascular morbidity (h)	295	14	4.75	296	20	6.76	0.69	(0.315;1.465)	Exact	0.377	Fisher's	-0.020	(-0.101;0.060)	Exact	0.383
Diabetes related non-cardio non-cerebro macrovascular morbidity (i)	295	4	1.36	296	4	1.35	1.00	(0.185;5.441)	Exact	1.000	Fisher's	0.000	(-0.080;0.080)	Exact	1.000

a Number of patients in analysis

c estimates <1 are in favor of dula 1.5mg; estimates >1 are in favor of insulin glargine

d estimates <0 are in favor of dula 1.5mg; estimates >0 are in favor of insulin glargine

e Normal Z-test (with continuity correction) used to compare two independent binomial proportions

f This SOC is included in this analysis as it contains the PT Neuropathic arthropathy

g Non cerebro-related neuro-microvascular disorders include the following SOCs: Nervous system disorders, Musculoskeletal and connective tissue disorders.

h Diabetes related non-cardio, non-cerebro microvascular morbidity includes the following SOCs: Nervous system disorders, Musculoskeletal and connective tissue disorders, Eye disorders, Renal and urinary disorders.

i Diabetes related non-cardio, non-cerebro macrovascular morbidity includes the following SOCs: Vascular disorders, Skin and subcutaneous tissue disorders.

Abbreviations: ARD Absolute risk difference, CI confidence interval, NE not estimated, OR Odds ratio, PT Preferred Term, pts patients, RR risk ratio, SOC System Organ Class
HLT High Level Term

Anhang-Tabelle-10: Kardiovaskuläre Morbidität (Dulaglutid 0,75 mg vs. Insulin glargin)

Adjudizierte kardiovaskuläre Ereignisse	Dulaglutid 0,75 mg	Insulin glargin	Dulaglutid 0,75 mg vs. Insulin glargin		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	ARR [95% KI] p-Wert
Kardiovaskuläre Ereignisse	6 / 293 (2,05)	12 / 296 (4,05)	0,51 [0,192;1,328] 0,231*c	0,49 [0,150;1,450] 0,231*c	-0,020 [-0,101;0,060] 0,240*d
Tödliche kardiovaskuläre Ereignisse	0 / 293 (0,00)	2 / 296 (0,68)	0,14*a [0,009;2,184] 0,499*c	0,20*b [0,295;Inf] 0,499*c	-0,007 [-0,088;0,074] 0,483*d
Nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse	6 / 293 (2,05)	11 / 296 (3,72)	0,55*a [0,206;1,470] 0,325*c	0,54 [0,162;1,625] 0,325*c	-0,017 [-0,098;0,064] 0,335*d

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko.

*a Peto's Odds Ratio
 *b Korrekturfaktor 0,5
 *c Fisher's Exakt Test
 *d Stetigkeits-adjustierter Chi²-Test (Z-test)

Anhang-Tabelle-11: Patienten mit tödlichen kardiovaskulären Ereignissen bis Woche 52 (Dulaglutid 0,75 mg vs. Insulin glargin)

Adjudiziertes kardiovaskuläres Ereignis	Dulaglutid 0,75 mg	Insulin glargin	Dulaglutid 0,75 mg vs. Insulin glargin		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	ARR [95% KI] p-Wert
Tödlicher kardiogener Schock	0 / 293 (0,0)	1 / 296 (0,3)	0,14 ^{*a} [0,00;6,89] 1,000 ^{*c}	0,14 ^{*a} [0,00;6,89] 1,000 ^{*c}	-0,003 [-0,084;0,077] 1,000 ^{*d}
Kammerflimmern tödlich	0 / 293 (0,0)	1 / 296 (0,3)	0,14 ^{*a} [0,00;6,89] 1,000 ^{*c}	0,14 ^{*a} [0,00;6,89] 1,000 ^{*c}	-0,003 [-0,084;0,077] 1,000 ^{*d}

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko.

*a Peto's Odds Ratio
*c Fisher's Exakt Test
*d Stetigkeits-adjustierter Chi²-Test (Z-test)

Anhang-Tabelle-12: Patienten mit nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen bis Woche 52 (Dulaglutid 0,75 mg vs. Insulin glargin)

Adjudiziertes kardiovaskuläres Ereignis	Dulaglutid 0,75 mg	Insulin glargin	Dulaglutid 0,75 mg vs. Insulin glargin		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	ARR [95% KI] p-Wert
Akutes Koronarsyndrom	0 / 293 (0,0)	6 / 296 (2,0)	0,13*a [0,03;0,67] 0,030*c	0,13*a [0,03;0,67] 0,030*c	-0,020 [-0,101;0,060] 0,041*d
Akutes Koronarsyndrom: Myokardinfarkt	0 / 293 (0,0)	4 / 296 (1,4)	0,14*a [0,02;0,97] 0,124*c	0,14*a [0,02;0,97] 0,124*c	-0,014 [-0,094;0,067] 0,135*d
Akutes Koronarsyndrom: Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	0 / 293 (0,0)	3 / 296 (1,0)	0,14*a [0,01;1,31] 0,249*c	0,14*a [0,01;1,31] 0,249*c	-0,010 [-0,091;0,071] 0,251*d
Ischämischer Schlaganfall	2 / 293 (0,7)	1 / 296 (0,3)	1,97*a [0,20;19,03] 0,622*c	1,97*a [0,20;19,03] 0,622*c	0,003 [-0,077;0,084] 0,993*d
Herzinsuffizienz	2 / 293 (0,7)	0 / 296 (0,0)	7,49*a [0,47;>100] 0,247*c	7,49*a [0,47;>100] 0,247*c	0,007 [-0,074;0,088] 0,474*d
Revaskularisation der Koronararterien	2 / 293 (0,7)	6 / 296 (2,0)	0,37*a [0,09;1,48] 0,286*c	0,37*a [0,09;1,48] 0,286*c	-0,013 [-0,094;0,067] 0,292*d
Revaskularisation der Koronararterien: Koronararterien-Bypass-Operationen	0 / 293 (0,0)	1 / 296 (0,3)	0,14*a [0,00;6,89] 1,000*c	0,14*a [0,00;6,89] 1,000*c	-0,003 [-0,084;0,077] 1,000*d
Revaskularisation der Koronararterien: Perkutane koronare Intervention	2 / 293 (0,7)	5 / 296 (1,7)	0,42*a [0,10;1,88] 0,450*c	0,42*a [0,10;1,88] 0,450*c	-0,010 [-0,091;0,071] 0,455*d

Adjudiziertes kardiovaskuläres Ereignis	Dulaglutid 0,75 mg	Insulin glargin	Dulaglutid 0,75 mg vs. Insulin glargin		
	Patient mit Ereignis n / N (%)	Patient mit Ereignis n / N (%)	RR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	ARR [95% KI] p-Wert
<p>Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko.</p> <p>*a Peto's Odds Ratio *c Fisher's Exakt Test *d Stetigkeits-adjustierter Chi²-Test (Z-test)</p>					

Anhang-Tabelle-13: Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen bis Woche 52 – Relatives Risiko (Dulaglutid 0,75 mg vs. Insulin glargin)

Outcome	Dula 0.75mg (N=293)			Ins. Glargine (N=296)			Dula 0.75mg vs Insulin Glargine (c)		
	N (a)	n	%	N (a)	n	%	Measurement	95% CI	p-value
Pts with >= 1 cerebrovascular event	293	6	2.05	296	2	0.68	Peto OR:	2.78 (0.689;11.208)	Asymptotic 0.175 Fisher's
SOC Nervous system disorders									
HLT Central nervous system	293	1	0.34	296	1	0.34	Peto OR:	1.01 (0.063;16.190)	Asymptotic 1.000 Fisher's
PT Cerebellar infarction	293	1	0.34	296	0	0.00	Peto OR:	7.47 (0.148;376.236)	Asymptotic 0.497 Fisher's
PT Ischaemic stroke	293	0	0.00	296	1	0.34	Peto OR:	0.14 (0.003;6.890)	Asymptotic 1.000 Fisher's
PT Cerebrovascular accident	293	0	0.00	296	0	0.00	NE	NE	NE
PT Haemorrhagic stroke	293	0	0.00	296	0	0.00	NE	NE	NE
HLT Central nervous system vascular disorders NEC	293	0	0.00	296	1	0.34	Peto OR:	0.14 (0.003;6.890)	Asymptotic 1.000 Fisher's
PT Carotid artery disease	293	0	0.00	296	1	0.34	Peto OR:	0.14 (0.003;6.890)	Asymptotic 1.000 Fisher's
HLT Disturbances in consciousness NEC	293	4	1.37	296	0	0.00	Peto OR:	7.54 (1.057;53.815)	Asymptotic 0.061 Fisher's
PT Syncope	293	4	1.37	296	0	0.00	Peto OR:	7.54 (1.057;53.815)	Asymptotic 0.061 Fisher's
HLT Transient cerebrovascular events	293	1	0.34	296	0	0.00	Peto OR:	7.47 (0.148;376.236)	Asymptotic 0.497 Fisher's
PT Transient ischaemic attack	293	1	0.34	296	0	0.00	Peto OR:	7.47 (0.148;376.236)	Asymptotic 0.497 Fisher's

a Number of patients in analysis

c estimates <1 are in favor of dula 0.75mg; estimates >1 are in favor of insulin glargine

Anhang-Tabelle-14: Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen bis Woche 52 – Odds Ratio und Absolute Risikodifferenz (Dulaglutid 0,75 mg vs. Insulin glargin)

Outcome	Dula 0.75mg (N=293)			Ins. Glargine (N=296)			Dula 0.75mg vs Insulin Glargine (c)			Dula 0.75mg vs Insulin Glargine (d)		
	N (a)	n	%	N (a)	n	%	OR	95% CI	p-value	ARD	95% CI	p-value (e)
Pts with >= 1 cerebrovascular event	293	6	2.05	296	2	0.68	3.07	(0.543;31.324) Exact	0.175 Fisher's	0.014	(-0.067;0.094) Exact	0.279
SOC Nervous system disorders												
HLT Central nervous system	293	1	0.34	296	1	0.34	1.01	(0.013;79.569) Exact	1.000 Fisher's	0.000	(-0.081;0.081) Exact	1.000
PT Cerebellar infarction	293	1	0.34	296	0	0.00	3.04	(0.053;Inf) Exact	0.497 Fisher's	0.003	(-0.077;0.084) Exact	0.996
PT Ischaemic stroke	293	0	0.00	296	1	0.34	0.34	(0.052;Inf) Exact	1.000 Fisher's	-0.003	(-0.084;0.077) Exact	1.000
PT Cerebrovascular accident	293	0	0.00	296	0	0.00	NE	NE	NE	NE	NE	NE
PT Haemorrhagic stroke	293	0	0.00	296	0	0.00	NE	NE	NE	NE	NE	NE
HLT Central nervous system vascular disorders NEC	293	0	0.00	296	1	0.34	0.34	(0.052;Inf) Exact	1.000 Fisher's	-0.003	(-0.084;0.077) Exact	1.000
PT Carotid artery disease	293	0	0.00	296	1	0.34	0.34	(0.052;Inf) Exact	1.000 Fisher's	-0.003	(-0.084;0.077) Exact	1.000
HLT Disturbances in consciousness NEC	293	4	1.37	296	0	0.00	9.22	(0.911;Inf) Exact	0.061 Fisher's	0.014	(-0.067;0.094) Exact	0.130
PT Syncope	293	4	1.37	296	0	0.00	9.22	(0.911;Inf) Exact	0.061 Fisher's	0.014	(-0.067;0.094) Exact	0.130
HLT Transient cerebrovascular events	293	1	0.34	296	0	0.00	3.04	(0.053;Inf) Exact	0.497 Fisher's	0.003	(-0.077;0.084) Exact	0.996
PT Transient ischaemic attack	293	1	0.34	296	0	0.00	3.04	(0.053;Inf) Exact	0.497 Fisher's	0.003	(-0.077;0.084) Exact	0.996

a Number of patients in analysis

c estimates <1 are in favor of dula 0.75mg; estimates >1 are in favor of insulin glargine

d estimates <0 are in favor of dula 0.75mg; estimates >0 are in favor of insulin glargine

e Normal Z-test (with continuity correction) used to compare two independent binomial proportions

Abbreviations: ARD Absolute risk difference, CI confidence interval, NE not estimated, OR Odds ratio, PT Preferred Term, pts patients, RR risk ratio, SOC System Organ Class

HLT High Level Term

Anhang-Tabelle-15: Patienten mit vaskulären Ereignissen bis Woche 52 – Relatives Risiko (Dulaglutid 0,75 mg vs. Insulin glargin)

Outcome	Dula 0.75mg (N=293)			Ins. Glargine (N=296)			Dula 0.75mg vs Insulin Glargine (c)			
	N (a)	n	%	N (a)	n	%	Measurement	95% CI		p-value
Pts with >=1 vascular event	293	21	7.17	296	24	8.11	RR:	0.88 (0.503;1.552)	Asymptotic	0.667 chi-square
SOC Nervous system disorders	293	11	3.75	296	9	3.04	RR:	1.23 (0.519;2.935)	Asymptotic	0.657 Fisher's
SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders(f)	293	0	0.00	296	1	0.34	Peto OR:	0.14 (0.003;6.890)	Asymptotic	1.000 Fisher's
SOC Vascular disorders	293	1	0.34	296	3	1.01	Peto OR:	0.37 (0.052;2.638)	Asymptotic	0.624 Fisher's
SOC Skin and subcutaneous tissue disorders	293	0	0.00	296	1	0.34	Peto OR:	0.14 (0.003;6.890)	Asymptotic	1.000 Fisher's
SOC Eye disorders	293	4	1.37	296	7	2.36	RR:	0.58 (0.171;1.951)	Asymptotic	0.545 Fisher's
SOC Renal and urinary disorders	293	5	1.71	296	3	1.01	RR:	1.68 (0.406;6.981)	Asymptotic	0.503 Fisher's
Non cerebro-related neuro-microvascular disorders (g)	293	11	3.75	296	10	3.38	RR:	1.11 (0.479;2.577)	Asymptotic	0.828 Fisher's
Diabetes related non-cardio non-cerebro microvascular morbidity (h)	293	20	6.83	296	20	6.76	RR:	1.01 (0.555;1.838)	Asymptotic	0.973 chi-square
Diabetes related non-cardio non-cerebro macrovascular morbidity (i)	293	1	0.34	296	4	1.35	Peto OR:	0.30 (0.052;1.753)	Asymptotic	0.373 Fisher's

a Number of patients in analysis

c estimates <1 are in favor of dula 0.75mg; estimates >1 are in favor of insulin glargine

Anhang-Tabelle-16: Patienten mit vaskulären Ereignissen bis Woche 52 – Odds Ratio und Absolute Risikodifferenz (Dulaglutid 0,75 mg vs. Insulin glargin)

Outcome	Dula 0.75mg (N=293)			Ins. Glargine (N=296)			Dula 0.75mg vs Insulin Glargine (c)			Dula 0.75mg vs Insulin Glargine (d)					
	N (a)	n	%	N (a)	n	%	OR	95% CI	p-value	ARD	95% CI	p-value (e)			
Pts with >=1 vascular event	293	21	7.17	296	24	8.11	0.88	(0.476;1.609)	Asymptotic	0.667	chi-square	-0.009	(-0.052;0.033)	Asymptotic	0.784
SOC Nervous system disorders	293	11	3.75	296	9	3.04	1.24	(0.460;3.451)	Exact	0.657	Fisher's	0.007	(-0.074;0.088)	Exact	0.802
SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders(f)	293	0	0.00	296	1	0.34	0.34	(0.052;Inf)	Exact	1.000	Fisher's	-0.003	(-0.084;0.077)	Exact	1.000
SOC Vascular disorders	293	1	0.34	296	3	1.01	0.33	(0.006;4.200)	Exact	0.624	Fisher's	-0.007	(-0.088;0.074)	Exact	0.623
SOC Skin and subcutaneous tissue disorders	293	0	0.00	296	1	0.34	0.34	(0.052;Inf)	Exact	1.000	Fisher's	-0.003	(-0.084;0.077)	Exact	1.000
SOC Eye disorders	293	4	1.37	296	7	2.36	0.57	(0.121;2.278)	Exact	0.545	Fisher's	-0.010	(-0.091;0.071)	Exact	0.554
SOC Renal and urinary disorders	293	5	1.71	296	3	1.01	1.70	(0.326;11.009)	Exact	0.503	Fisher's	0.007	(-0.074;0.088)	Exact	0.711
Non cerebro-related neuro-microvascular disorders (g)	293	11	3.75	296	10	3.38	1.12	(0.423;2.980)	Exact	0.828	Fisher's	0.004	(-0.077;0.084)	Exact	0.981
Diabetes related non-cardio non-cerebro microvascular morbidity (h)	293	20	6.83	296	20	6.76	1.01	(0.532;1.921)	Asymptotic	0.973	chi-square	0.001	(-0.040;0.041)	Asymptotic	1.000
Diabetes related non-cardio non-cerebro macrovascular morbidity (i)	293	1	0.34	296	4	1.35	0.25	(0.005;2.551)	Exact	0.373	Fisher's	-0.010	(-0.091;0.071)	Exact	0.375

a Number of patients in analysis

c estimates <1 are in favor of dula 0.75mg; estimates >1 are in favor of insulin glargine

d estimates <0 are in favor of dula 0.75mg; estimates >0 are in favor of insulin glargine

e Normal Z-test (with continuity correction) used to compare two independent binomial proportions

f This SOC is included in this analysis as it contains the PT Neuropathic arthropathy

g Non cerebro-related neuro-microvascular disorders include the following SOCs: Nervous system disorders, Musculoskeletal and connective tissue disorders.

h Diabetes related non-cardio, non-cerebro microvascular morbidity includes the following SOCs: Nervous system disorders, Musculoskeletal and connective tissue disorders, Eye disorders, Renal and urinary disorders.

i Diabetes related non-cardio, non-cerebro macrovascular morbidity includes the following SOCs: Vascular disorders, Skin and subcutaneous tissue disorders.

Abbreviations: ARD Absolute risk difference, CI confidence interval, NE not estimated, OR Odds ratio, PT Preferred Term, pts patients, RR risk ratio, SOC System Organ Class
HLIT High Level Term

Anhang-Tabelle-17: Anzahl an Antihypertensiva im Studienverlauf (REWIND)

Patienten mit	Dulaglutid				Placebo			
	0 Wirkstoffklassen	1 Wirkstoffklasse	2 Wirkstoffklassen	3 oder mehr Wirkstoffklassen	0 Wirkstoffklassen	1 Wirkstoffklasse	2 Wirkstoffklassen	3 oder mehr Wirkstoffklassen
BL	322 / 4949 (6.51)	1194 / 4949 (24.13)	1572 / 4949 (31.76)	1861 / 4949 (37.60)	298 / 4952 (6.02)	1173 / 4952 (23.69)	1576 / 4952 (31.83)	1905 / 4952 (38.47)
> BL bis 0.5 Monate	320 / 4949 (6.47)	712 / 4949 (14.39)	1242 / 4949 (25.10)	2675 / 4949 (54.05)	288 / 4952 (5.82)	661 / 4952 (13.35)	1176 / 4952 (23.75)	2827 / 4952 (57.09)
> 0.5 Monate bis 3 Monate	317 / 4946 (6.41)	713 / 4946 (14.42)	1240 / 4946 (25.07)	2676 / 4946 (54.10)	281 / 4949 (5.68)	663 / 4949 (13.40)	1176 / 4949 (23.76)	2829 / 4949 (57.16)
> 3 Monate bis 6 Monate	308 / 4920 (6.26)	709 / 4920 (14.41)	1234 / 4920 (25.08)	2669 / 4920 (54.25)	272 / 4917 (5.53)	659 / 4917 (13.40)	1167 / 4917 (23.73)	2819 / 4917 (57.33)
> 6 Monate bis 12 Monate	294 / 4898 (6.00)	711 / 4898 (14.52)	1231 / 4898 (25.13)	2662 / 4898 (54.35)	249 / 4879 (5.10)	661 / 4879 (13.55)	1160 / 4879 (23.78)	2809 / 4879 (57.57)
> 12 Monate bis 18 Monate	286 / 4856 (5.89)	707 / 4856 (14.56)	1220 / 4856 (25.12)	2643 / 4856 (54.43)	250 / 4841 (5.16)	653 / 4841 (13.49)	1154 / 4841 (23.84)	2784 / 4841 (57.51)
> 18 Monate bis 24 Monate	288 / 4807 (5.99)	698 / 4807 (14.52)	1201 / 4807 (24.98)	2620 / 4807 (54.50)	248 / 4789 (5.18)	643 / 4789 (13.43)	1139 / 4789 (23.78)	2759 / 4789 (57.61)
> 24 Monate bis 30 Monate	291 / 4757 (6.12)	687 / 4757 (14.44)	1182 / 4757 (24.85)	2597 / 4757 (54.59)	255 / 4731 (5.39)	630 / 4731 (13.32)	1119 / 4731 (23.65)	2727 / 4731 (57.64)
> 30 Monate bis 36 Monate	282 / 4712 (5.98)	679 / 4712 (14.41)	1173 / 4712 (24.89)	2578 / 4712 (54.71)	251 / 4670 (5.37)	625 / 4670 (13.38)	1112 / 4670 (23.81)	2682 / 4670 (57.43)
> 36 Monate bis 42 Monate	285 / 4645 (6.14)	663 / 4645 (14.27)	1155 / 4645 (24.87)	2542 / 4645 (54.73)	240 / 4601 (5.22)	621 / 4601 (13.50)	1097 / 4601 (23.84)	2643 / 4601 (57.44)
> 42 Monate bis 48 Monate	285 / 4597 (6.20)	655 / 4597 (14.25)	1145 / 4597 (24.91)	2512 / 4597 (54.64)	232 / 4541 (5.11)	613 / 4541 (13.50)	1090 / 4541 (24.00)	2606 / 4541 (57.39)
> 48 Monate bis 54 Monate	280 / 4542 (6.16)	652 / 4542 (14.35)	1127 / 4542 (24.81)	2483 / 4542 (54.67)	229 / 4479 (5.11)	607 / 4479 (13.55)	1073 / 4479 (23.96)	2570 / 4479 (57.38)
> 54 Monate bis 60 Monate	279 / 4488 (6.22)	642 / 4488 (14.30)	1120 / 4488 (24.96)	2447 / 4488 (54.52)	225 / 4416 (5.10)	598 / 4416 (13.54)	1055 / 4416 (23.89)	2538 / 4416 (57.47)

5.2 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	06.05.2020
Stellungnahme zu	Dulaglutid Trulicity®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für das IQWiG ist die kardiovaskuläre Endpunktstudie REWIND aus mehreren Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Unter anderem sei fraglich, ob die eingeschlossenen Patienten mit einem HbA1c unter 7,5% (56%) überhaupt eine Eskalation der antidiabetischen Therapie benötigt hätten, da zu Studienbeginn potenziell keine unzureichende Blutzuckereinstellung vorlag; 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.</p> <p>Die pauschale Aussage, dass Patienten mit einem HbA1c < 7,5% keine antidiabetische Therapie benötigen und eine Behandlung dieser Patienten mit Dulaglutid per se außerhalb der Zulassung erfolge, ist nicht nachvollziehbar. Die Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes sieht zur</p>	<p>Studie REWIND</p> <p>Bei der Studie REWIND handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte zweiarmige Studie, die multizentrisch in Afrika, Asien Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt wurde. In die Studie REWIND wurden erwachsene Patienten im Alter von ≥ 50 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert von $\leq 9,5$ % eingeschlossen; eine untere Grenze für den HbA1c-Wert wurde nicht definiert. [...]</p> <p>Gerade bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung wurde durch die Behandlung von Liraglutid bzw. Empagliflozin ein positiver Effekt bei der Vermeidung von Todesfällen nachgewiesen. Gemäß derzeit gültigen Leitlinien werden die Wirkstoffe Liraglutid und Empagliflozin, die beide insbesondere bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA bestimmt wurden, ausdrücklich bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung empfohlen. [...]</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Prävention von Folgekomplikationen einen Zielkorridor des HbA1c von 6,5% bis 7,5% unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele vor</p> <p>Dies ist aber nicht gleichzusetzen mit der Tatsache, dass alle Patienten mit einem HbA1c kleiner 7,5% nicht therapiebedürftig seien, da gerade wegen der individualisierten Therapieziele auch eine straffere Senkung unterhalb dieses Schwellenwertes im Einzelfall angezeigt sein kann. Ebenso ist die Zulassung von Antidiabetika nicht an einen HbA1c Zielwert geknüpft.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>MSD bittet, diesen Punkt zu überprüfen.</p>	<p>Die Behandlung mit Empagliflozin war zwar innerhalb der Studie erlaubt, allerdings wurden nur 488 Patienten (9,9 %) in der Kontrolle nach Beginn der Studie mit SGLT-2-Inhibitoren, darunter Empagliflozin, behandelt. Insbesondere vor dem Hintergrund des sehr geringen Einsatzes von Liraglutid und Empagliflozin (insgesamt < 10%) erscheint die in der Studie durchgeführte antidiabetische Therapie nicht angemessen. Daher lassen sich die Ergebnisse der Studie REWIND nicht mit hinreichender Sicherheit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, und können demnach nicht hinreichend valide interpretiert werden.</p> <p>[...]</p> <p>Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus der in der Studie durchgeführten Therapie mit Dulaglutid. Angesichts der Tatsache, dass Dulaglutid gemäß Fachinformation nur bei unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 unterstützend zu Diät und Bewegung angezeigt ist, und vor dem Hintergrund, dass mehr als die Hälfte der Patienten einen HbA1c-Wert zu Studienbeginn unter 7,5 % aufwies, lässt sich nicht abschließend beurteilen, ob damit ein Großteil der Patienten überhaupt eine Eskalation der antidiabetischen Therapie benötigt hätte.</p>

5.3 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	07. Mai 2020
Stellungnahme zu	Dulaglutid/Trulicity®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.01.2020 hat ein Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dulaglutid begonnen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 04.05.2020 den IQWiG-Bericht - Nr. 909 Dulaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse) zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V im Internet veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen gemäß § 92 Abs. 3a SGB V Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, das selbst bzw. über konzernverbundene Unternehmen Zulassungen für Substanzen aus dem gleichen Indikationsgebiet zur Behandlung der Lipidsenkung innehat.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V nimmt die Novartis Pharma GmbH zu folgenden Punkten Stellung:

1. Nichtanerkennung des Effektes bei den nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen. Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auf z.B. Seite 66 des IQWiG-Berichtes klassifiziert das IQWiG den statistisch signifikanten Vorteil von Dulaglutid gegenüber der Vergleichstherapie bei den nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl) als „nicht mehr als geringfügig“. Damit besteht hier aus Sicht des IQWiG kein Zusatznutzen. Das IQWiG leitet dies aus seinem Modell unter Heranziehung des Konfidenzintervalls ab, welches im konkreten Fall die obere Grenze von 0,9 überschreitet.</p> <p>Allerdings leitet das IQWiG für den gleichen Endpunkt mit einer anderen Operationalisierung (PG ≤ 70 mg/dl) einen Zusatznutzen ab.</p> <p>Hierbei ist zu berücksichtigen, dass der PG-Wert von 54 mg/dl eine deutlichere Ausprägung der Hypoglykämie darstellt und damit klinisch eine höhere Relevanz hat. Auch für noch geringere PG-Spiegel (schweren Hypoglykämien) wird ein signifikanter Vorteil festgestellt.</p> <p>Auch wenn das vom IQWiG genutzte Modell der Effektgrößen und Konfidenzintervalle einen Versuch einer Objektivierung der Klassifizierung des Zusatznutzens darstellt, ist es nach unserer Meinung fehleranfällig, dies indikations- und produktübergreifend umzusetzen.</p> <p>Aus unserer Sicht ist auch für die Hypoglykämien mit einer PG < 54 mg/dl ein Zusatznutzen abzuleiten.</p>	<p><u>Studie AWARD-7</u></p> <p><u>Spezifische unerwünschte Ereignisse</u></p> <p><i>Nicht schwere, symptomatische Hypoglykämien</i></p> <p>Für diesen Endpunkt wurden nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien mit einem Plasmaglukoseschwellenwert (PG) < 54 mg/dl, und ergänzend ≤ 70 mg/dl berücksichtigt. Sowohl für PG < 54 mg/dl, als auch PG ≤ 70 mg/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro. Dabei war die Blutzuckersenkung im Interventionsarm im Studienverlauf vergleichbar zu der im Vergleichsarm.</p> <p><i>Schwere Hypoglykämien</i></p> <p>Beim Endpunkt schwere Hypoglykämien ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dulaglutid und Insulin lispro gegenüber dem Vergleichsarm.</p> <p>[...]</p> <p>In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens unter Abwägung der positiven und negativen Effekte von Dulaglutid als gering eingestuft.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.4 Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	18.05.2020
Stellungnahme zu	Dulaglutid/Trulicity®
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Dr. Jasmin Hotzy

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>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.</p> <p>Zu Dulaglutid wurde bereits eine Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt (1).</p> <p>Der G-BA hat am 18.07.2019 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für das gesamte Anwendungsgebiet von Dulaglutid unter Einbezug der Studie REWIND veranlasst (2). Dies ist insbesondere in der Dauer, Größe und der Erhebung patientenrelevanter kardiovaskulärer Endpunkte in der Studie REWIND begründet. Die Frist zur Einreichung wurde vom G-BA mit Beschluss vom 17.10.2019 verlängert (3). Die jetzige Neubewertung bezieht sich gemäß Beschluss des G-BA (2) auf das gesamte Anwendungsgebiet von Dulaglutid.</p> <p>Insgesamt stimmt Novo Nordisk der Einschätzung des IQWiGs zur:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Inhaltlichen Unvollständigkeit in Anwendungsgebiet D,2. Patientenrelevanz der Veränderung des HbA_{1c},3. Patientenrelevanz der Veränderung im Körpergewicht,4. Patientenrelevanz nächtlicher Hypoglykämien und5. Eignung der Studie REWIND zur Zusatznutzenableitung	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht zu und würde im Folgenden unter spezifische Aspekte gerne dazu Stellung nehmen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7 S.44/ 45	<p>1. Inhaltlichen Unvollständigkeit in Anwendungsgebiet D <u>Zitat aus der IQWiG Dossierbewertung</u></p> <p>„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.“</p> <p>„Durch die Überprüfung wurde die zusätzlich relevante Studie AWARD-4 identifiziert. Der pU schließt diese Studie jedoch aus. Er begründet dies damit, dass er bei der Studienselktion nur solche Studien auswählt, die noch nicht in der Erstbewertung von Dulaglutid [28] vollständig vom G-BA bewertet wurden (siehe Abschnitt 2.8.5.2). Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Das Dossier des pU ist daher bezogen auf Fragestellung D inhaltlich unvollständig.“</p> <p>„Der Studienpool stimmt mit dem des pU nicht überein, da der pU ausschließlich die Studie AWARD-7 in seine Bewertung einschließt. Die Studie AWARD-4 schließt der pU mit der Begründung aus, dass diese bereits in der Erstbewertung von Dulaglutid [28] vollständig vom G-BA bewertet wurde (siehe Abschnitt 2.8.5.2).</p> <p>Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Für die Ableitung des Zusatznutzens von Dulaglutid sind die Ergebnisse sämtlicher für die</p>	<p><u>Patientengruppe d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz</u></p> <p>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>Für die vorliegende erneute Nutzenbewertung von Dulaglutid wären nach dem allgemein anerkannten Vorgehen in der evidenzbasierten Medizin alle Studien im zugelassenen Anwendungsgebiet von Dulaglutid einzubeziehen, einschließlich der relevanten Studie AWARD-4 in der Patientenpopulation d1). Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Studie AWARD-4 nicht eingereicht. Mit den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Module 1 und 4 aus dem ersten Dossier von Dulaglutid vom 2. Februar 2015 sowie die neuen Analysen zu den kardiovaskulären Endpunkten, kommt der pharmazeutische Unternehmer zumindest formal der Verpflichtung zur Vorlage der gesamten Evidenz nach. Da der pharmazeutische Unternehmer insgesamt nicht auf alle dargestellten Kritikpunkte in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 16. Juli 2015 sowie im IQWiG-Bericht zur Nutzenbewertung A15-07 vom 29. April 2015 eingegangen ist, werden die zusätzlichen Auswertungen nicht berücksichtigt.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>[...]</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 68	<p><i>vorliegende Fragestellung relevanter Studien einzubeziehen und bei Vorliegen mehrerer Studien zudem eine metaanalytische Auswertung zu erwägen. Dies ist unabhängig davon, ob eine Studie bereits in einer frühen Nutzenbewertung durch den G-BA bewertet worden ist. Das Dossier des pU ist daher bezogen auf Fragestellung D inhaltlich unvollständig.“</i></p> <p><i>„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 (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.1.1).</i></p> <p><i>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 (siehe Tabelle 29).“</i></p> <p><u>Position Novo Nordisk</u></p> <p>Novo Nordisk teilt die Einschätzung zur inhaltlichen Unvollständigkeit in Anwendungsgebiet D nicht.</p> <p>Gemäß IQWiG Nutzenbewertung sind die Studien AWARD-4 und AWARD-7 zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dulaglutid in Anwendungsgebiet D relevant.</p>	<p>Die Studie AWARD-4 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, in die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen wurden, die unter einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika unzureichend kontrolliert waren. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber einer offenen Therapie mit Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro. Die Ergebnisse zu den Endpunkten wurden überwiegend zum Zeitpunkt einer 52-wöchigen Behandlung bewertet.</p> <p>In der Kategorie Mortalität beim Endpunkt Gesamtmortalität, und in der Kategorie Morbidität beim Endpunkt Gesundheitszustand, ermittelt anhand des EQ-5D VAS, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Beim kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität können aufgrund der fehlenden Darstellung der Einzelkomponenten keine Aussagen zur statistischen Signifikanz gemacht werden.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich einerseits ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen zugunsten von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber dem Vergleichsarm. Andererseits ergeben sich statistisch signifikante Nachteile für</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Da die Studien AWARD-4 (Typ 2 Diabetes Patienten ohne chronische Nierenerkrankung) und AWARD-7 (Typ 2 Diabetes Patienten mit chronischer Nierenerkrankung) zwei unterschiedliche Patientenpopulationen behandeln, ist eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien nicht sachgerecht und die Ergebnisse dieser beiden Studien sind für die jeweilige Patientenpopulation unabhängig voneinander zu betrachten.</p> <p>Die Studie AWARD-4 wurde bereits in der ersten Nutzenbewertung zu Dulaglutid zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patienten mit Typ 2 Diabetes, die mit Dulaglutid in Kombination mit Insulin behandelt werden, vollumfänglich dargestellt. Basierend auf den Ergebnissen der Studie AWARD-4 hat der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT beschlossen.</p> <p>Neue wissenschaftliche Erkenntnisse können lediglich aus den Ergebnissen der Studie AWARD-7 gewonnen werden.</p> <p>Eine inhaltliche Unvollständigkeit liegt demnach aus Sicht von Novo Nordisk nicht vor.</p>	<p>Dulaglutid gegenüber der Kontrolle beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), insbesondere bei Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Appetitlosigkeit und Erbrechen (PT).</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen verbleiben ein positiver und mehrere negative Effekte für Dulaglutid. 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 geringer Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zu Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro ergibt.</p> <p><u>Aussagesicherheit</u></p> <p>[...] In der Gesamtbetrachtung weist die Studie AWARD-4 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene in Verbindung mit einem zumeist hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aufgrund mangelnder Verblindung der Prüfintervention versus der aktiven Vergleichssubstanz auf. In der Gesamtaussage zum Zusatznutzen wird maximal von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.85	<p>2. Patientenrelevanz der Veränderung des HbA_{1c} <u>Zitat aus der IQWiG Dossierbewertung</u> <i>„Veränderung des HbA_{1c}-Werts zum Ausgangswert: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt [...]“</i> <i>Die vom pU vorgelegten Unterlagen sind nicht geeignet, um die Validität des HbA_{1c}-Werts als patientenrelevanter Endpunkt bei Diabetes mellitus Typ 2 zu belegen oder den HbA_{1c}-Wert als validiertes Surrogat für die von ihm als patientenrelevant angesehenen Endpunkte zu betrachten. Für die Nutzenbewertung wird dieser Endpunkt nicht herangezogen, jedoch ergänzend dargestellt.“</i></p> <p><u>Position Novo Nordisk</u> Novo Nordisk teilt die Einschätzung zur Patientenrelevanz des Endpunktes Veränderung des HbA_{1c} nicht. Eine unzureichende Blutzuckerkontrolle ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (4-7). Daher ist die Vermeidung hoher Blutzuckerwerte als Maßnahme zur Risikoreduktion für das Auftreten von Folgekomplikationen als patientenrelevant anzusehen. Bei Menschen mit T2DM soll zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA_{1c}-Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 % unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele angestrebt werden. Dieses „individuell vereinbarte Therapieziel“ kann sowohl aus medizinischen</p>	<p>Studie REWIND</p> <p><i>Ergänzende Endpunkte</i> <i>HbA_{1c} Änderung</i> Bei der Änderung im HbA_{1c}-Wert von Studienbeginn an bis zu Monat 60 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid. Der Endpunkt „HbA_{1c}“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.</p> <p>Studie AWARD-4</p> <p><i>Ergänzende Endpunkte</i> <i>HbA_{1c} Änderung</i> Bei der Änderung im HbA_{1c}-Wert von Studienbeginn an bis zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid. Der Endpunkt „HbA_{1c}“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als auch aus individuellen Gründen des Patienten vom Zielkorridor abweichen (8).</p> <p>Niedrige Blutzuckerwerte können jedoch mit einem höheren Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien assoziiert sein (9). Um Veränderungen des HbA_{1c}-Wertes sinnvoll interpretieren zu können, ist daher eine gleichzeitige Berücksichtigung des Auftretens von Hypoglykämien sinnvoll (10, 11).</p> <p>Nach Ansicht von Novo Nordisk ist die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes somit patientenrelevant und sollte daher in der Nutzenbewertung nicht nur ergänzend dargestellt, sondern bei der Bestimmung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	<p>Studie AWARD-7</p> <p><i>Ergänzende Endpunkte</i></p> <p><i>HbA1c Änderung</i></p> <p>Bei der Änderung im HbA1c-Wert lassen sich keine Aussagen zur statistischen Signifikanz zwischen den Behandlungsarmen machen. Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.</p>
S.86	<p>3. Patientenrelevanz der Veränderung im Körpergewicht</p> <p><u>Zitat aus der IQWiG Dossierbewertung</u></p> <p>„Veränderung des Körpergewichts: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt“</p> <p><u>Position Novo Nordisk</u></p> <p>Novo Nordisk teilt die Einschätzung zur Patientenrelevanz der Veränderung des Körpergewichts nicht.</p> <p>Eine Veränderung des Körpergewichts ist durchaus patientenrelevant, weil eine Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einer Verringerung der</p>	<p>Studie REWIND</p> <p><i>Ergänzende Endpunkte</i></p> <p><i>Körpergewicht</i></p> <p>Bei der Änderung des Körpergewichts von Studienbeginn an bis zu Monat 60 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid. Der Endpunkt „Körpergewicht“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Morbidität (bzgl. Schlafapnoe-Syndrom, Urininkontinenz und Depression), kardiovaskulären Risikofaktoren sowie der Mortalität assoziiert ist.</p> <p>Eine Gewichtsreduktion steht außerdem in engem Zusammenhang mit der Lebensqualität der häufig schon übergewichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, da eine mögliche weitere Gewichtszunahme unter einer antidiabetischen Therapie für den Patienten physisch und psychisch belastend sein kann und in der Regel einen vergleichbaren Stellenwert wie die Blutzuckerkontrolle hat. Die Patientenrelevanz des Endpunkts „Veränderung im Körpergewicht“ zeigt sich auch in der von der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (DAG), der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) und der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) gemeinsam herausgegebenen S3-Leitlinie zur „Prävention und Therapie der Adipositas“ (12). Hier werden die Evidenz zu Gesundheitsrisiken, die mit Übergewicht bzw. Adipositas assoziiert sind, sowie die Evidenz zu den Vorteilen, die mit einer Gewichtsreduktion verbunden sind, zusammengefasst.</p> <p>Die in dieser Leitlinie aufgeführte aktuelle medizinische Evidenz spiegelt die mit Übergewicht bzw. Adipositas assoziierten erhöhten Gesundheitsrisiken, z.B. im Bereich kardiovaskulärer Erkrankungen (Schlaganfall, koronare Herzkrankheit, Bluthochdruck), gastrointestinaler Erkrankungen (Erkrankungen der Gallenblase,</p>	<p>Studie AWARD-4</p> <p><i>Ergänzende Endpunkte</i></p> <p><i>Körpergewicht</i></p> <p>Bei der Änderung des Körpergewichts zeigt sich statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid. Der Endpunkt „Körpergewicht“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.</p> <p>Studie AWARD-7</p> <p><i>Ergänzende Endpunkte</i></p> <p><i>Körpergewicht und Body Mass Index (BMI)</i></p> <p>Bei der Änderung beim Körpergewichts und BMI zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dulaglutid. Der Endpunkt „Körpergewicht“, und BMI sind Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gastroösophageale Refluxkrankheit, hepatische, biliäre und pankreatische Erkrankungen, Darm- und Ösophagusadenokarzinom), Gallenblasen- und Bauchspeicheldrüsenkrebs) oder auch degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates (Rückenbeschwerden, Knie- und Hüftgelenkarthrose sowie das Risiko für Gelenkersatz aufgrund einer Arthrose), wider (12).</p> <p>Nach Ansicht von Novo Nordisk ist die Veränderung des Körpergewichts somit patientenrelevant und sollte daher in den Nutzenbewertungen zu Antidiabetika nicht nur ergänzend dargestellt, sondern bei der Bestimmung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	
S.101	<p>4. Patientenrelevanz nächtlicher Hypoglykämien <u>Zitat aus der IQWiG Dossierbewertung</u></p> <p><i>„In Fragestellung D liegen zudem Auswertungen zu nächtlichen, bestätigten Hypoglykämien vor. Diese werden entgegen dem Vorgehen des pU nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. [...]</i></p> <p><i>Unabhängig davon sind Unterschiede beim Auftreten von Hypoglykämien zu bestimmten Tageszeiten schwer zu interpretieren. Auch in den Empfehlungen der ADA und der European Association for the study of Diabetes finden sich keine Angaben, die eine differenzierte Betrachtung nach Tageszeiten</i></p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>empfehlen [60,61]. Zudem gibt es Anhalte dafür, dass das zeitliche Auftreten von Hypoglykämien in Verbindung mit dem jeweiligen Wirkprofil des verwendeten Insulins auch vom Zeitpunkt der Gabe abhängen kann. In der Fachinformation von Insulin glargin [46] wird etwa darauf hingewiesen, dass es bei der Verwendung von Insulin glargin aufgrund der länger anhaltenden Wirkung vermehrt zu Hypoglykämien in den frühen Morgenstunden kommen kann. In der vorliegenden Studie AWARD-7 sollte Insulin glargin vor dem Schlafengehen verabreicht werden, während im Vergleichsarm Dulaglutid 1-mal wöchentlich zu derselben Tageszeit verabreicht wird, sodass das Ergebnis potenziell verzerrt sein könnte. Daher wäre das Ergebnis auch bei richtiger Operationalisierung nicht interpretierbar.“</i></p> <p><u>Position von Novo Nordisk</u></p> <p>Novo Nordisk teilt die Ansicht des IQWiG nicht, dass nächtliche Hypoglykämien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Nächtliche Hypoglykämien stellen separat zu betrachtende patientenrelevante Ereignisse dar. Tritt eine Hypoglykämie tagsüber auf, kann dieser in der Regel mit Gegenmaßnahmen begegnet werden. Dies steht im Gegensatz zu nächtlich auftretenden Hypoglykämien, bei denen der Patient einer Hypoglykämie praktisch ausgeliefert ist und kaum Möglichkeit hat, angemessen zu reagieren.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Diese haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Zum Endpunkt nächtliche Hypoglykämien wird auf die Dossierbewertung A20-09 des IQWiG verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Rahmen des Diabetesmanagements nehmen nächtliche Hypoglykämien daher einen besonderen Stellenwert ein (13, 14).</p> <p>Bei einer gleichzeitig vorliegenden gestörten physiologischen Gegenreaktion kann zudem der Aufwachreiz beeinträchtigt sein und der Patient ist einer nächtlichen Hypoglykämie umso länger ausgesetzt (15). Eine signifikant gesteigerte QT-Dynamik, ein prognostischer Marker, der mit einer erhöhten Mortalität nach Herzinfarkt und bei chronischer Herzinsuffizienz assoziiert ist, wurde signifikant häufiger bei Patienten mit einer stattgefundenen nächtlichen Hypoglykämie als bei Patienten ohne nächtliche Hypoglykämien beobachtet (16).</p> <p>Nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien wirken sich ausgeprägter auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus als nicht-schwere tagsüber auftretende Hypoglykämien. Betroffene können unter Fatigue und Stimmungsschwankungen leiden (17) und viele Patienten geben an, sich am Folgetag in einer emotionalen Tiefstimmung zu befinden (18). Zudem beeinträchtigen nächtliche Hypoglykämien die Schlaftiefe (19) sowie die Funktionsfähigkeit am Folgetag (18). Die Konzentrations- und Arbeitsfähigkeit ist bei einer nächtlichen Hypoglykämie länger beeinträchtigt als bei einer Hypoglykämie, die tagsüber auftritt (17). Nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien mindern daher die Arbeitsproduktivität (20).</p> <p>Aufgrund dieser Aspekte sind nächtliche Hypoglykämien von besonderer Patientenrelevanz und somit gesondert zu betrachten.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Nächtliche Hypoglykämien in Leitlinien und HTA-Bewertungen</u></p> <p>Bezüglich der Aussage des IQWiG zur differenzierten Betrachtung von Hypoglykämien nach Tageszeiten in Leitlinien (siehe Zitat oben) sei angemerkt, dass die Patientenrelevanz nächtlicher Hypoglykämien von verschiedenen internationalen Fachgesellschaften durchaus gewürdigt wird: Nächtliche Hypoglykämien werden als Indikation für die Therapie mit lang wirksamen Basalinsulinanaloga gesehen (DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin) (21), ADA (American Diabetes Association) (22), SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (23, 24) und stellen damit einen relevanten Parameter zur Beurteilung des Nebenwirkungsprofils dar, was die unmittelbare Patientenrelevanz verdeutlicht. Im ADA/EASD (European Association for the Study of Diabetes) Consensus Report (25) geben die Autoren an: "Either NPH insulin or long-acting insulin analogs are efficacious for controlling fasting glucose, although basal analog formulations show reduced risks of hypoglycemia, particularly overnight, when titrated to the same fasting glucose target as NPH insulin (157,218)." (24)</p> <p>Weiterhin wird der Endpunkt „nächtliche Hypoglykämie“ auch von internationalen HTA (Health Technology Assessment)-Behörden in ihren jeweiligen Berichten aufgeführt: Beispielhaft seien der Cochrane-Review „Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus“ (26),</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy – Science Report“ (27) er kanadischen CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) sowie die Nutzenbewertung des IQWiG „Langwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ (10), genannt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorangegangenen Ausführungen ist der Endpunkt Hypoglykämien „nächtlich“ patientenrelevant und dementsprechend bei der frühen Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	
S.138	<p>5. Eignung der Studie REWIND zur Zusatznutzenableitung <u>Zitat aus der IQWiG Dossierbewertung</u></p> <p><i>„Auf Basis der im Dossier vorliegenden Information ist die Studie REWIND weder für einen Vergleich mit den vom G-BA festgelegten Vergleichstherapien noch für einen Vergleich mit einer Standardtherapie geeignet.“</i></p> <p><u>Position Novo Nordisk</u></p> <p>Novo Nordisk kann der Einschätzung zur Eignung der Studie REWIND zur Zusatznutzenableitung nicht folgen.</p> <p>Die Studie REWIND ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblind durchgeführte, multizentrische, internationale, Phase-III-Langzeitstudie mit zwei parallelen Behandlungsarmen, in welcher bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes geprüft wurde, ob</p>	<p>Studie REWIND <u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Anstelle einer separaten Darstellung von Ergebnissen zu allen der unter Punkt 2.1.2 <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i> dargestellten Fragestellungen des G-BA, legt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier u.a. die Studie REWIND für eine vom ihm definierte Fragestellung zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko mit Dulaglutid zusätzlich zu einer Standardtherapie im Vergleich zu einer Standardtherapie vor.</p> <p>Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko stellen eine Teilpopulation der Patienten dar, die vom Anwendungsgebiet von Dulaglutid umfasst sind. Der Zusatznutzen ist gemäß der Festlegung des G-BA für alle</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit <i>Standard of Care</i> Behandlung (bestehend aus einer patientenindividuellen antidiabetischen und kardiovaskulären Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard.) gegenüber einer <i>Standard of Care</i> Behandlung bezüglich des Auftretens schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE)-3 überlegen ist. In die Studie REWIND wurden Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko eingeschlossen. Insgesamt wurden 9.901 Patientinnen und Patienten über die mediane Behandlungsdauer von 5,2 Jahren untersucht.</p> <p>Das IQWiG kritisiert primär, dass:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) die Studie REWIND im Dossier nicht im Kontext der zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA bewertet wird. Auswertungen, die einen Vergleich mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien ermöglichen, liegen nicht vor. (2) Zudem sei die Studie REWIND aufgrund der Studiendurchführung auch für den beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie, definiert als eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren 	<p>Patientengruppen gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Auswertungen, die alle Patientengruppen umfassen, legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.</p> <p>Davon unabhängig ist die Studie REWIND auch für den vom pharmazeutischen Unternehmer beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie nicht uneingeschränkt geeignet. Vor dem Hintergrund, dass die eingeschlossenen Patienten ein hohes kardiovaskuläres Risiko bzw. eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen, ist es fraglich, ob die in der Studie durchgeführte antidiabetische Standardtherapie einer nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse empfohlenen Behandlung des Diabetes mellitus entspricht. Gerade bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung wurde durch die Behandlung von Liraglutid bzw. Empagliflozin ein positiver Effekt bei der Vermeidung von Todesfällen nachgewiesen. Gemäß derzeit gültigen Leitlinien³¹ werden die Wirkstoffe Liraglutid und Empagliflozin, die beide insbesondere bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

³¹ Cosentino et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal (2019) 00, 1 – 69; doi:10.1093/eurheartj/ehz486

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Komorbiditäten gemäß relevanter Leitlinien, nicht geeignet.</p> <p>Zu (1):</p> <p>Seit Beginn der frühen Nutzenbewertung fordert der G-BA Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit und Wirksamkeit neuer Antidiabetika.</p> <p>Genau dieser Forderung kommt Lilly mit der Studie REWIND nach.</p> <p>Das Studiendesign der Studie REWIND weist insbesondere hinsichtlich der untersuchten kardiovaskulären Risikopopulation, der erhobenen kardiovaskulären Endpunkte sowie der durch den Arzt patientenindividuell optimierten Standardtherapie in allen Studienarmen eine hohe Ähnlichkeit mit anderen CVOTs im Anwendungsgebiet auf. Der G-BA hat alle bisher zur frühen Nutzenbewertung eingereichten CVOTs berücksichtigt und ihre Ergebnisse zur Nutzenbewertung herangezogen, was ihre Relevanz im Anwendungsgebiet Typ 2 Diabetes unterstreicht. So wurde die CVOT EMPA-REG-OUTCOME 2016 vom G-BA zur erneuten Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin herangezogen und auf Basis der Ergebnisse dieser Studie ein Zusatznutzen vergeben sowie Empagliflozin als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt. Auch die CVOTs zu Sitagliptin und Saxagliptin wurden für die Nutzenbewertung herangezogen. Darüber hinaus wurde die Studie LEADER mit Liraglutid (Victoza®) 2017 vom IQWiG im</p>	<p>vom G-BA bestimmt wurden, ausdrücklich bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko²⁹ bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung empfohlen. Liraglutid (GLP-1-Rezeptoragonist, GLP-1-RA) war zu keinem Zeitpunkt der Studie REWIND erlaubt, so dass aufgrund dieser Einschränkung lediglich 75 Patienten (1,5 %) im Vergleichsarm nach Beginn der Studie GLP-1-RA, darunter Liraglutid, erhalten hatten. Die Behandlung mit Empagliflozin war zwar innerhalb der Studie erlaubt, allerdings wurden nur 488 Patienten (9,9 %) in der Kontrolle nach Beginn der Studie mit SGLT-2-Inhibitoren, darunter Empagliflozin, behandelt. Insbesondere vor dem Hintergrund des sehr geringen Einsatzes von Liraglutid und Empagliflozin (insgesamt < 10%) erscheint die in der Studie durchgeführte antidiabetische Therapie nicht angemessen. Daher lassen sich die Ergebnisse der Studie REWIND nicht mit hinreichender Sicherheit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, und können demnach nicht hinreichend valide interpretiert werden.</p> <p>Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus der in der Studie durchgeführten Therapie mit Dulaglutid. Angesichts der Tatsache, dass Dulaglutid gemäß Fachinformation nur bei unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 unterstützend zu Diät und Bewegung angezeigt ist, und vor dem Hintergrund, dass mehr als die Hälfte der Patienten einen HbA1c-Wert zu Studienbeginn unter</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rahmen eines Rapid Reports bewertet. Auf Basis der Ergebnisse wurde Liraglutid als Bestandteil der zVT für Patienten mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko bestimmt und aktuell in die Therapieempfehlungen des DMP (<i>Disease Management Program</i>) Diabetes mellitus Typ 2 mit aufgenommen. 2019 wurde auch für Semaglutid sc. (Ozempic®) auf Basis der eingereichten CVOT SUSTAIN 6 ein Zusatznutzen ausgesprochen.</p> <p>Die Studie REWIND sollte daher in ihrer Gesamtaussage zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten herangezogen werden, ohne eine Aufteilung nach Anwendungsgebieten vorzunehmen, um dem hier vorliegenden besonderen Therapiesetting gerecht zu werden.</p> <p>Zu (2):</p> <p>In beiden Behandlungsgruppen der Studie REWIND bestand die Möglichkeit einer auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepassten Therapieoptimierung des SoC, sowohl zur Behandlung des T2DM als auch der kardiovaskulären Risikofaktoren, durch den behandelnden Prüfarzt. Es fand bei einem erheblichen Anteil der Patienten in beiden Studienarmen tatsächlich nachweislich eine Optimierung der Therapie statt.</p> <p>Novo Nordisk teilt die Kritik des IQWiG an einer unzureichenden Therapieoptimierung, die u. a. zu einem Ausschluss der Studie von</p>	<p>7,5 % aufwies, lässt sich nicht abschließend beurteilen, ob damit ein Großteil der Patienten überhaupt eine Eskalation der antidiabetischen Therapie benötigt hätte.</p> <p>Darüber hinaus lässt sich bei der Betrachtung glykämischer Schwellenwerte zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten ableiten, dass bei mehr als 40 % der Patienten im Vergleichsarm, die mit einem HbA1c-Wert zu Studienbeginn > 7,5 % eine Eskalation der blutzuckersenkenden Therapie wahrscheinlich benötigt hätten, keine gleichwertige Blutzuckerkontrolle im Vergleich zum Dulaglutid-Arm erreicht wurde. So lag der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,5$ % zu Monat 3 mit 17,7 % versus 47,5 % und zu Monat 12 mit 22,4 % versus 46,7 %, jeweils im Interventions- gegenüber dem Vergleichsarm, im Vergleichsarm deutlich über dem im Dulaglutid-Arm. Aufgrund identischer Zielvorgaben und vorhandenen Eskalationsmöglichkeiten der antidiabetischen Begleittherapie in beiden Behandlungsarmen wäre eine entsprechende vergleichbare Senkung des HbA1c-Werts zwischen der Intervention mit Dulaglutid und der Kontrolle, mindestens jedoch eine weitgehende Annäherung innerhalb des ersten Studienjahres zu erwarten gewesen. Die Gründe für die geringere Senkung der HbA1c-Werte im Vergleichsarm gegenüber dem Dulaglutid-Arm sind nicht ersichtlich. Beispielsweise lässt sich aus den Anpassungen der antidiabetischen Therapie im Studienverlauf nicht ableiten, dass die</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Nutzenbewertung führt, daher nicht. Die Umsetzung des SoC in der Studie REWIND war sachgerecht.</p> <p>Die Kritikpunkte des IQWiGs sollten nicht als Limitationen der Studie gewertet werden, sondern spiegeln vielmehr die Versorgungswirklichkeit von kardiovaskulär vorerkrankten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wider.</p> <p>Kardiovaskuläre Langzeitstudien leisten somit einen bedeutsamen versorgungsrelevanten Beitrag zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit für Hochrisikopatienten in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2.</p> <p>Der Vergleich von Dulaglutid mit einer durch den behandelnden Arzt individuell an die Bedürfnisse des Patienten angepassten Therapie entspricht der Versorgungsrealität in der Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus. Die Ergebnisse der Studie REWIND sind daher zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet</p>	<p>Eskalationsmöglichkeiten zu 100 % ausgeschöpft worden wären. Inwieweit eine Optimierung der Insulinstrategie bei den mit Insulin behandelten Patienten durchgeführt wurde, ist unklar.</p> <p><u>Begleitbehandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten</u></p> <p>Darüber hinaus deuten die Daten zum Blutdruck im Studienverlauf darauf hin, dass die Versorgung hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren und der kardiovaskulären Erkrankungen ebenfalls nicht ausreichend und nicht gemäß den Vorgaben im Studienprotokoll umgesetzt wurde. Im Studienverlauf zeigen sich beim systolischen Blutdruck auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Dulaglutid, obwohl aufgrund der Studienvorgaben eine vergleichbare Blutdruckeinstellung zwischen den Behandlungsgruppen zu erwarten gewesen wäre.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dulaglutid. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2290/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO; Anlage XII: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dulaglutid [online]. 18.07.2019 [Zugriff: 02.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3886/2019-07-18_AM-RL-XII_Dulaglutid_Veranlassung-erneute-NB.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO; Anlage XII: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dulaglutid [online]. 17.10.2019 [Zugriff: 02.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3991/2019-10-17_AM-RL-XII_Dulaglutid_%20D-154.pdf.
4. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M (1994): NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes*; 43(8):960-7.
5. Singh S, Loke YK, Furberg CD (2007): Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *Jama*; 298(10):1189-95.
6. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. (2000): Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed)*; 321(7258):405-12.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998): Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet (London, England)*; 352(9131):837-53.
8. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2013): Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014 (DOI: 10.6101/AZQ/000213). [Zugriff: 19.9.2016]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>.
9. The Diabetes Control And Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. (1993): The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*; 329(14):977-86.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-03. Version 1.1. Stand: 26.2.2009. 2009. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2019.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht. [Zugriff: 15.02.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf.
12. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. DDGD, Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V. DGfE, e.V. D (2014): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Version 2.0 [Zugriff: 18.06.2018]. URL: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi44dyzhN3bAhVBKewKHQMoCw0QFggsMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.adipositas-gesellschaft.de%2Ffileadmin%2FPDF%2FLeitlinien%2FS3_Adipositas_Praevention_Therapie_2014.pdf&usq=AOvVaw0LZSEt4AKQRnbiKHMF9vbV.
13. NCGC. Type 1 diabetes in adults. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. Clinical guideline NG17. 2015.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag: V16-02. Version: 1.0. Stand: 13.07.2018. 2018. Adresse: https://iqwig.de/download/V16-02-Leitliniensynopse-fuer-das-DMP-Diabetes-mellitus-Typ-1_Abschlussb...pdf. Aufgerufen am: 14.03.2019.
15. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes*. 2014;63(5):1738-47
16. Middleton TL, Wong J, Molyneaux L, Brooks BA, Yue DK, Twigg SM, et al. Cardiac Effects of Sulfonylurea-Related Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2017;40(5):663-70
17. Graveling AJ, Frier BM. The risks of nocturnal hypoglycaemia in insulin-treated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;133:30-9.
18. Brod M, Wolden M, Christensen T, Bushnell DM. A nine country study of the burden of non-severe nocturnal hypoglycaemic events on diabetes management and daily function. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(6):546-57
19. Gais S, Born J, Peters A, Schultes B, Heindl B, Fehm HL, et al. Hypoglycemia counterregulation during sleep. *Sleep*. 2003;26(1):55-9. Epub 2003/03/12
20. Fulcher G, Singer J, Castaneda R, Fraige Filho F, Maffei L, Snyman J, et al. The psychosocial and financial impact of non-severe hypoglycemic events on people with diabetes: two international surveys. *J Med Econ*. 2014;17(10):751-61
21. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). NVL Diabetes mellitus Typ 2. Therapie. DEGAM-Anwenderversion für die Hausarztpraxis. 2013. Adresse: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Interdisziplinaere%20Leitlinien/NVL-001_Typ-2-Diabetes/DEGAM-NVL_Diabetes_Langversion_20131114_web.pdf. Aufgerufen am: 13.03.2019.
22. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384-95.
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. 2017. Adresse: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign154.pdf>. Aufgerufen am: 13.03.2019.
24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. A national clinical guideline. 2017. Adresse: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign116.pdf>. Aufgerufen am: 13.03.2019.

25. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-701
26. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):CD005613.
27. CADTH. New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy – Science Report. 2017. Adresse: https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0012_T2D_Science_Report.pdf. Aufgerufen am: 13.03.2019.

5.5 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	15. Mai 2020
Stellungnahme zu	Dulaglutid / Trulicity®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als pharmazeutischer Hersteller von Arzneimitteln im Anwendungsgebiet „Diabetes mellitus Typ 2“, wie bspw. Insulin glargin (Lantus®) und Insulin glulisin (Apidra®) möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V von Dulaglutid (Trulicity®) im Anwendungsgebiet „Diabetes mellitus Typ 2“ Stellung nehmen.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 44	<p>Darstellung bereits vollständig bewerteter Studien</p> <p>Das IQWiG hält die Nichtdarstellung der Studie AWARD-4 im Dossier für nicht sachgerecht und bezeichnet das Dossier daher als inhaltlich unvollständig (Seite 44). Sanofi hält diese Kritik für unberechtigt, da eine erneute Darstellung einer vom GBA bereits vollständig bewerteten Studie keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn verspricht.</p> <p>Das Argument einer metaanalytischen Darstellung ist hier ebenfalls nicht zielführend, da die unterschiedlichen Patientenpopulationen von AWARD-4 und AWARD-7 eine solche Meta-Analyse von vornherein als nicht angebracht erscheinen lassen.</p>	<p>Für die vorliegende erneute Nutzenbewertung von Dulaglutid wären nach dem allgemein anerkannten Vorgehen in der evidenzbasierten Medizin alle Studien im zugelassenen Anwendungsgebiet von Dulaglutid einzubeziehen, einschließlich der relevanten Studie AWARD-4 in der Patientenpopulation d1). Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Studie AWARD-4 nicht eingereicht. Mit den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Module 1 und 4 aus dem ersten Dossier von Dulaglutid vom 2. Februar 2015 sowie die neuen Analysen zu den kardiovaskulären Endpunkten, kommt der pharmazeutische Unternehmer zumindest formal der Verpflichtung zur Vorlage der gesamten Evidenz nach. Da der pharmazeutische Unternehmer insgesamt nicht auf alle dargestellten Kritikpunkte in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 16. Juli 2015 sowie im IQWiG-Bericht zur Nutzenbewertung A15-07 vom 29. April 2015 eingegangen ist, werden die zusätzlichen Auswertungen nicht berücksichtigt.</p>

5.6 Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	20.05.2020
Stellungnahme zu	Dulaglutid – Truclicity® (2020-02-01-D-511)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 04.05.2020 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Dulaglutid (Trulicity®).</p> <p>Dulaglutid ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes mellitus, unterstützend zu Diät und Bewegung:</p> <ul style="list-style-type: none">- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus (Europäische Kommission, 2019) <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu einem differenzierten Ergebnis:</p> <ul style="list-style-type: none">• Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Kombinationstherapie mit einem kurz wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) - Therapieziel nicht normnahe Blutzuckereinstellung• Zusatznutzen nicht belegt in der<ul style="list-style-type: none">- Monotherapie,- Kombinationstherapie mit 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin),	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> - Kombinationstherapie mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), - Kombinationstherapie mit einem kurz wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) - Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung - Kombinationstherapie mit einem lang wirksamen Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) <p>(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2020).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der SGLT-2 Inhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Empagliflozin die Marktzulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes erhalten (Europäische Kommission, 2020). Das Präparat ist Bestandteil der Allianz in der Diabetesversorgung mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben.</p>	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Dulaglutid einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2020).</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung.</p> <p>Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert.</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p>	
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Dulaglutid nach §35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- [1] Europäische Kommission. 2019. Trulicity - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [Online]. Adresse: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_de.pdf [Aufgerufen am 20.05.2020]. Zuletzt geändert am: 08.11.2019.
- [2] Europäische Kommission. 2020. Jardiance - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [Online]. Adresse: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf [Aufgerufen am 20.05.2020]. Zuletzt geändert am: 10.01.2020.
- [3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2020. IQWiG-Berichte – Nr. 909 Dulaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). [Online]. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3499/2020-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dulaglutid_D-511.pdf [Aufgerufen am 20.05.2020]. Zuletzt geändert am: 04.05.2020.

-

5.7 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	25. Mai 2020
Stellungnahme zu	Dulaglutid (Diabetes mellitus Typ 2), Nr. 909, A20-09, Version 1.0, Stand: 29.04.2020
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Dulaglutid (Trulicity®) ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:</p> <ul style="list-style-type: none">• als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. <p>Dulaglutid ist ein langwirksamer Glukagon-like Peptide-1(GLP-1)-Rezeptor-Agonist. Das Molekül besteht aus zwei identischen, über Disulfidbrücken verbundenen Ketten, von denen jede eine modifizierte GLP-1-Analogonsequenz enthält, die kovalent über eine kleine Peptidbrücke an das schwere Kettenfragment (Fc) eines modifizierten humanen Immunglobulin G4 (IgG4) gebunden ist.</p> <p>Bei erhöhter Glukosekonzentration steigert Dulaglutid in den Pankreas-Betazellen intrazellulär die Konzentration von zyklischem AMP (c-AMP), was zu einer Insulinsekretion führt. Dulaglutid unterdrückt die Glukagonsekretion, die bei Typ-2-Diabetikern unangemessen erhöht ist. Geringere Glukagonkonzentrationen führen zu einer verringerten Glukosefreisetzung in der Leber. Weiterhin verlangsamt Dulaglutid die Magenentleerung (1).</p> <p>In der frühen Nutzenbewertung im Jahr 2015 sah der G-BA für Dulaglutid nur in Kombination mit Insulin, mit oder ohne orales Antidiabetikum, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker (BZ) nicht ausreichend kontrollieren, einen Zusatznutzen (Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen) (2).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und eingeschlossene Studien</u></p> <p>Die Fragestellungen der Dossierbewertung von Dulaglutid und die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dulaglutid</p> <table border="1" data-bbox="331 738 1211 1399"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 738 454 807">Fragestellung</th> <th data-bbox="454 738 887 807">Indikation^a</th> <th data-bbox="887 738 1211 807">Zweckmäßige Vergleichstherapie^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 807 454 1011">A</td> <td data-bbox="454 807 887 1011">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</td> <td data-bbox="887 807 1211 1011"> <ul style="list-style-type: none"> • Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1011 454 1278">B</td> <td data-bbox="454 1011 887 1278">Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren</td> <td data-bbox="887 1011 1211 1278"> Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder <ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Empagliflozin oder • Metformin + Liraglutid^c oder • Humaninsulin^d </td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1278 454 1399">C</td> <td data-bbox="454 1278 887 1399">Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei</td> <td data-bbox="887 1278 1211 1399"> <ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin + Metformin oder • Humaninsulin + Empagliflozin^c oder </td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	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"> • Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) 	B	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder <ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Empagliflozin oder • Metformin + Liraglutid^c oder • Humaninsulin^d 	C	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei	<ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin + Metformin oder • Humaninsulin + Empagliflozin^c oder 	<p>Vorliegend wird das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet betrachtet. Hierbei wurden vier Patientengruppen unterschieden, wobei in der letzten Patientengruppe zwei Subpopulationen umfasst sind.</p> <p>a) Erwachsene Patienten 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 nicht geeignet ist</p> <p>b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit einem</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren</p> <p>c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens zwei</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren</p> <p>d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit Insulin</u> (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren</p> <p>d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz</p>
Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b												
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"> • Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) 												
B	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder <ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Empagliflozin oder • Metformin + Liraglutid^c oder • Humaninsulin^d 												
C	Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei	<ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin + Metformin oder • Humaninsulin + Empagliflozin^c oder 												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 20</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 22–41</p>	<p>D</p>	<p>blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren</p> <p>Kombinationstherapie bei Erwachsenen, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin + Liraglutid^c oder • Humaninsulin^e • Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin^c oder Liraglutid^c) 	<p>d2) bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m²</p> <p><u>Patientengruppe b)</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder • Metformin + Empagliflozin oder • Metformin + Liraglutid
<p>a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte ZVT. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT 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 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 FI unverträglich oder kontraindiziert ist e. wenn Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid gemäß FI unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; FI: Fachinformation</p>			
<p>Fragestellung A Von dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurden keine Daten vorgelegt (siehe auch Dossier pU, Modul 4A). Bezüglich des Verweises des pU auf die REWIND-Studie siehe unten (S. 14).</p> <p>Fragestellung B</p>			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus der offenen, randomisierten, parallelen, multizentrischen Studie AWARD-6 (Dulaglutid + Metformin (n = 299) vs. Liraglutid + Metformin (n = 300) (3) wurden 44 Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen als relevante Teilpopulation extrahiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 Patienten, die Dulaglutid + Metformin und • 24 Patienten, die Liraglutid + Metformin erhielten. <p>In dieser Studie über 26 Wochen mit einem Screening von zwei Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von vier Wochen erhielten die Patienten 1,5 mg Dulaglutid pro Woche bzw. 1,8 mg Liraglutid täglich (1. Woche 0,6 mg/Tag, 2. Woche 1,2 mg/Tag). 1,8 mg/Tag entsprechen dabei nur der optionalen maximalen Dosis von Liraglutid (falls erforderlich); sonst erfolgte die Dosierung wie in der Zulassung und als Add-on \geq 1500 mg/Tag Metformin innerhalb der letzten drei Monate.</p> <p>In der Studie wurde auf Nichtunterlegenheit von Dulaglutid vs. Liraglutid bezüglich des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen getestet.</p> <p>Für die relevante Teilpopulation wurden keine weiteren Subgruppen betrachtet, da der Interaktionstest zu Alter, Geschlecht und Land unauffällig ausfiel (von der Größe der relevanten Teilpopulation her wären weitere Subgruppen nach Auffassung der AkdÄ auch nicht sinnvoll gewesen).</p> <p>Die Operationalisierung der „kardiovaskulären Vorerkrankung“ wurde wie in der Studie REWIND vorgenommen: Vorliegen von Myokardinfarkt, Schlaganfall, koronare Revaskularisation, Karotis-Revaskularisation, arterielle Revaskularisation der unteren Extremitäten oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina</p>	<p>Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten.</p> <p>Es wurde die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie REWIND vorgelegt, in der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit einem HbA_{1c}-Wert \leq 9,5 %, und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurden. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß nationalem Standard. Die mediane Beobachtungszeit lag bei 5 Jahren.</p> <p>In der Studie REWIND wurden die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffe Liraglutid bzw. Empagliflozin nur in sehr geringem Maße eingesetzt, obwohl beide Wirkstoffe gemäß Leitlinien aufgrund des nachgewiesenen Vorteils bei der Vermeidung von Todesfällen ausdrücklich bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko empfohlen werden. Vor diesem Hintergrund kann nicht mit hinreichender Sicherheit von einer angemessenen antidiabetischen Behandlung der Patienten im Vergleichsarm ausgegangen werden. Damit ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht mit ausreichender Sicherheit möglich. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen Teil der Patienten möglicherweise kein Eskalationsbedarf zu Studienbeginn bestand. Nichtsdestotrotz wird die Studie aufgrund</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pectoris. Die Operationalisierung entspricht damit nicht der in der Studie LEADER zu Liraglutid, in die weitere Kriterien einbezogen wurden. Das IQWiG identifiziert in der Studie REWIND 15 weitere Patienten mit potenzieller kardiovaskulärer Vorerkrankung, verwirft dieses Vorgehen aber, da die Diagnosestellung unsicher ist.</p> <p><u>Relevante Endpunkte</u> (Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin)</p> <p><i>Mortalität</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • In beiden Studienarmen kein Todesfall. <p><i>Morbidität</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine vorliegenden Daten. <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine vorliegenden Daten. <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 70,0 % vs. 50,0 % <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 % vs. 8,3 %; Relatives Risiko (RR) 0,24 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,01–4,69); p = 0,218 <p><i>Spezifische UE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • In beiden Armen keine Pankreatitis. • Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (BZ ≤ 70 mg/dl oder < 54 mg/dl) sowie schwere Hypoglykämien: jeweils keine verwertbaren Daten. 	<p>der Anzahl der eingeschlossenen Patienten, der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte und der medianen Beobachtungsdauer von ca. 5 Jahren insgesamt für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet.</p> <p>In der Kategorie Morbidität im kombinierten Endpunkt „MACE“ (bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall), in der Einzelkomponente „nicht tödlicher Schlaganfall“ sowie im Endpunkt „andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“ zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid gegenüber der Kontrolle. Im Gegensatz dazu zeigt sich in der Kategorie Nebenwirkungen ein statistisch signifikanter Nachteil von Dulaglutid in den Endpunkten „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ und „gastrointestinale Erkrankungen“, jeweils bei den PT „Übelkeit“ und „Diarrhö“. Bei den übrigen Endpunkten, einschließlich Endpunkte der Kategorie Mortalität (Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher Schlaganfall) lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte der Kategorie Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <p>Unter Berücksichtigung der nicht mehr als geringfügigen positiven Effekte in den Kategorien Morbidität, sowie der negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und in Anbetracht der oben genannten methodischen Limitationen der Studie REWIND wird insgesamt kein Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>Zudem wurde die randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie AWARD-6 vorgelegt. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 42–44</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 44–63</p>	<p><i>Therapieabbruch aufgrund von UE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 0 % vs. 12,5 %; RR 0,17 (95 % CI 0,01–3,11); p = 0,119 <p>Fragestellung C</p> <p>Von dem pU wurden keine Daten vorgelegt (siehe Dossier pU, Modul 4C).</p> <p>Bezüglich des Verweises des pU auf die REWIND-Studie siehe unten (S. 14).</p> <p>Eingeschlossen wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn $\geq 7,0$ % und $\leq 10,0$ % trotz angepasster Ernährung und Bewegung und Vorbehandlung mit Metformin (≥ 1500 mg/Tag, stabile Dosierung während der letzten drei Monate). Die Patienten hatten einen BMI von maximal 45 kg/m² und keine Niereninsuffizienz.</p> <p>Fragestellung D</p> <p>Für diese Fragestellung legt der pU die offene, parallele, multizentrische, dreiarmlige, 1:1:1 randomisierte Studie AWARD-7 vor. Die Stratifizierung erfolgte u. a. nach dem Schweregrad der chronischen Nierenerkrankung (Stadium 3a, 3b oder 4), der Makroalbuminurie (ja/nein) und der Region.</p> <p>Der pU verwendet für diese Fragestellung ausschließlich zwei Arme der Studie AWARD-7 (4) (ausgenommen der Arm, in dem die Patienten 0,75 mg Dulaglutid pro Woche erhielten) unter dem Verweis, dass die Studie AWARD-4 bereits bei der ersten Nutzenbewertung von Dulaglutid im Jahr 2015 bewertet worden sei – und damals die Grundlage war für die Bewertung in der Situation</p>	<p>gegenüber Liraglutid, jeweils in Kombination mit Metformin, bei Patienten, deren Blutzucker unter einer Metformin-Vortherapie nicht ausreichend kontrolliert war. Für die vorliegende Bewertung wurde eine Teilpopulation an Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung der AWARD-6-Studie vorgelegt. Auf Basis der Studie AWARD-6 können keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid in dieser Patientengruppe abgeleitet werden, da keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorliegen.</p> <p>In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe d1)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin, oder Empagliflozin oder Liraglutid) <p>Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten.</p> <p>Für die Bewertung von Dulaglutid in der Kombinationstherapie mit Insulin in dieser Patientengruppe bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 ohne Niereninsuffizienz werden die Ergebnisse der Studie AWARD-4 aus dem Beschluss vom 16. Juli 2015 berücksichtigt. Die Studie</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„In Kombination mit Insulin, mit oder ohne orales Antidiabetikum“, für die der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen attestiert hatte (2;5).</p> <p>Das IQWiG akzeptiert das Vorgehen des pU mit der Beschränkung auf die Studie AWARD-7.</p> <p><u>Die AkdÄ stimmt dem ebenfalls zu, da</u></p> <p>a) in den Studien AWARD-4 und AWARD-7 unterschiedliche Kollektive untersucht wurden,</p> <p>b) unterschiedliche Strategien zum Einsatz kamen (HbA_{1c}-Ziele).</p> <p>Aus der Studie AWARD-7 betrachtet der pU die beiden Arme Dulaglutid 1,5 mg/Woche + Insulin lispro (n = 193) gegenüber Insulin glargin + Insulin lispro (n = 194).</p> <p>Untersucht wurden in der Studie AWARD-7 Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 und nur Patienten mit einer mäßigen bis schweren Niereninsuffizienz (eGFR 15–60 ml/min) (Unterschied zu Studie AWARD-4) sowie einem HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,5\%$ trotz angepasster Ernährung und Bewegung und vorbehandelt mit Insulin allein oder Insulin plus ein orales Antidiabetikum. Der HbA_{1c}-Wert lag nach der Lead-in-Phase noch bei $> 7,5\%$. Vor der Randomisierung wurden zunächst alle Patienten auf Insulin glargin plus Insulin lispro unabhängig von dem Insulin-Regime umgestellt. Andere Antidiabetika waren ausgeschlossen. Soweit nicht kontraindiziert oder nicht verträglich, erhielten die Patienten ACE-Hemmer oder Sartane. Die Studiendauer war 26 Wochen (Screening + Lead-in-Phase von 3–13 Wochen und eine</p>	<p>AWARD-4 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte offene Studie, in die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen wurden, die vor Aufnahme in die Studie unter einer optimierten und stabilen Insulindosierung im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie einen HbA_{1c}-Wert $\geq 7,0\%$ und $\leq 11,0\%$ aufwiesen. Verglichen wurden die Kombinationstherapien aus Dulaglutid mit Insulin lispro gegenüber Insulin glargin mit Insulin lispro für eine Dauer von 52 Wochen.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich für Kombination aus Dulaglutid mit Insulin lispro ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen gegenüber dem Vergleichsarm. Im Gegensatz dazu ergeben sich statistisch signifikante Nachteile für Dulaglutid im Kombination mit Insulin lispro gegenüber der Kontrolle beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, insbesondere bei den PT Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Appetitlosigkeit und Erbrechen. Bei den übrigen Endpunkten lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor.</p> <p>Aufgrund des offenen Studiendesigns wird von einem hohen Verzerrungspotential bei den Ergebnissen aller eingeschlossenen Endpunkte der Studie AWARD-4 ausgegangen.</p> <p>Darüber hinaus wurde die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie REWIND vorgelegt, in der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit einem HbA_{1c}-Wert $\leq 9,5\%$, und</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nachbeobachtung von vier Wochen). In der Lead-In-Phase wurden alle oralen Antidiabetika abgesetzt und die Insulingabe optimiert.</p> <p>Die Patienten erhielten Dulaglutid 1,5 mg/Woche + Insulin lispro (n = 193) gegenüber Insulin glargin + Insulin lispro. Die Dosen von Insulin lispro und Insulin glargin konnten gemäß BZ-Spiegel titriert werden, mindestens einmal pro Woche bis alle drei Tage: mit Insulin lispro präprandialen BZ auf 120–180 mg/dl und mit Insulin glargin Nüchtern-BZ auf 100–150 mg/dl. Die Einstellungsziele lagen bei einem durchschnittlichen BZ-Spiegel < 154 mg/dl und einem HbA_{1c} < 7 %.</p> <p>Die Nichtunterlegenheit von Dulaglutid vs. Insulin glargin bezüglich des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen wurde getestet.</p> <p>Das IQWiG akzeptiert (wie in anderen Bewertungen von Antidiabetika zuvor) Insulin glargin und Insulin lispro anstelle von Humaninsulinzubereitungen für die Bewertung – jedoch nur bezüglich der Stoffwechselführung und nicht bezüglich diabetischer Folgeerkrankungen.</p> <p><u>Aus Sicht der AkdÄ ist die Vorgehensweise des IQWiG zu akzeptieren</u>, zumal sie auch der Vorgabe des G-BA entspricht. Bei der abschließenden Bewertung ist diese Eingrenzung allerdings zu berücksichtigen.</p> <p>Bei der Auswertung wurden folgende Subgruppen betrachtet: Alter (< 65 Jahre/≥ 65 Jahre); Geschlecht (weiblich/männlich); Stadium der chronischen Nierenerkrankung (3a/3b/4) und geographische Region. Insbesondere die Subgruppen zu der Region und dem Stadium der Niereninsuffizienz sind nach <u>Auffassung der AkdÄ sinnvoll</u>, da diesbezüglich in der Studie stratifiziert wurde.</p>	<p>mit manifester kardiovaskulären Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurden. Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit einem hohen kardiovaskulären Risiko sind nur eine Teilgruppe der Patientengruppe d1). Vor dem Hintergrund methodischer Limitationen der Studie REWIND, die es nicht erlauben, die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext mit ausreichender Sicherheit zu übertragen, und angesichts dessen, dass es sich hierbei nur um eine Teilpopulation der Patientengruppe d1) handelt, wird für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der vorliegenden Patientengruppe die Studie AWARD-4 herangezogen. (Für die Bewertung der Studie REWIND wird auf die Patientengruppen b) und c) verwiesen).</p> <p>In der Gesamtschau wird auf Basis der Studie AWARD-4 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro in dieser Patientengruppe abgeleitet.</p> <p><u>Patientengruppe d2)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin, oder Liraglutid) <p>Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Relevante Endpunkte</u> (Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro)</p> <p><i>Mortalität</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,6 % vs. 3,1 %; RR 0,50 (95 % CI 0,12–2,04); p = 0,324 <p><i>Morbidität</i></p> <p>Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10,4 % vs. 13,9 %; RR 0,75 (95 % CI 0,43–1,29); p = 0,299 <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine vorliegenden Daten. <p><i>Änderung HbA_{1c}-Wert</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • –0,92 % vs. –0,87 %; Mittelwertdifferenz (MD) –0,05 (95 % CI –0,28 bis 0,17); p = keine Angabe <p><i>Änderung Körpergewicht</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • –2,27 kg vs.+1,34 kg, MD –3,61 (95 % CI –4,67 bis –2,55); p < 0,001 <p><i>UE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 89,6 % vs. 82,5 % <p><i>SUE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 21,4 % vs. 28,9 %; RR 0,74 (95 % CI 0,52–1,06); p = 0,098 <p><i>Spezifische UE</i></p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro in dieser Patientengruppe bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz wurde die Studie AWARD-7 vorgelegt.</p> <p>Die Studie AWARD-7 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte offene Studie, in die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und moderater bis schwerer chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4) gemäß Leitlinie der National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK KDOQI) eingeschlossen wurden, die unter einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika einen HbA_{1c}-Wert zwischen $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,5\%$ aufwiesen. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber einer offenen Therapie mit Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro. Für die Nutzenbewertung liegen Daten mit einer 52-wöchigen Behandlungsdauer vor.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro, bei der Vermeidung von nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien (Plasmaglukoseschwellenwert ≤ 54 mg/dl, sowie ergänzend < 70 mg/dl) und schweren Hypoglykämien. Demgegenüber ergeben sich statistisch signifikante Nachteile von Dulaglutid beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, hierbei insbesondere bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Bei den übrigen Endpunkten, einschließlich einer</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BZ < 54 mg/dl: 30,5 % vs. 41,2 %; RR 0,74 (95 % CI 0,56–0,97); p = 0,029 • BZ < 70 mg/dl: 46,3 % vs. 63,9 %; RR 0,72 (95 % CI 0,60–0,87); p < 0,001 <p>schwere Hypoglykämien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 % vs. 6,2 %; RR 0,04 (95 % CI 0,00–0,68); p < 0,001 <p><i>gastrointestinale UE</i></p> <p>Diarrhoe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 17,2 % vs. 7,2 %; RR 2,39 (95 % CI 1,32–4,30); p = 0,003 <p>Übelkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 19,8 % vs. 4,6 %; RR 4,26 (95 % CI 2,12–8,53); p < 0,001 <p>Erbrechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13,5 % vs. 4,6 %; RR 2,93 (95 % CI 1,41–6,05); p = 0,002 <p><i>Therapieabbruch aufgrund von UE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 11,5 % vs. 3,6 %; RR 3,32 (95 % CI 1,45–7,62); p = 0,002 <p><u>weitere validierte Endpunkte</u></p> <p><i>kardiovaskuläre Ereignisse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 5,2 % vs. 6,7 %; RR 0,78 (95 % CI 0,35–1,73); p = 0,536 <p><i>Allergien</i></p>	<p>„Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium“ lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte der Kategorie Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <p>Aufgrund des offenen Studiendesigns wird von einem hohen Verzerrungspotential bei den Ergebnissen aller eingeschlossenen Endpunkte ausgegangen.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro in dieser Patientengruppe abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • 2,6 % vs. 5,7 %; RR 0,46 (0,16–1,30); p = 0,131 <p><i>Anstieg des Serumkreatininspiegels ≥ 30 %</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 41,1 % vs. 46,9 %; RR 0,88 (95 % CI 0,70–1,10); p = 0,254 	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 63–70</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Fragestellungen A–C</p> <p>Die AkdÄ sieht wie das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>Fragestellung D</p> <p>Die AkdÄ sieht wie das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Dies scheint vertretbar wegen der fehlenden Verblindung der Studie und der hohen Abbruchraten (18,7 % im Dulaglutid-Arm und 16,0 % im Insulin glargin-Arm).</p> <p>Schwere Hypoglykämien (inkl. Fremdhilfe notwendig) dürften allerdings wenig anfällig für eine Verzerrung durch die fehlende Verblindung sein, die Abbruchraten sind hoch, aber vergleichbar.</p> <p>Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die AkdÄ im Gegensatz zum IQWiG eher gering, da schwere Hypoglykämien (inkl. notwendiger Fremdhilfe) unter Dulaglutid zwar deutlich weniger auftraten (0 % vs. 6,2 %), aber:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die BZ-Einstellung mit einem HbA_{1c}-Wert um 7,5 % für Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz eher strikt war • subjektiv Dulaglutid v. a. gastrointestinal deutlich schlechter verträglich war – mit deutlich mehr Therapieabbrüchen wegen 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>UE (wenngleich die Häufung für letztere auf die ersten zwölf Wochen begrenzt war).</p>	
	<p><u>Zusammenfassende Bewertung</u></p> <p>Die AkdÄ sieht in Übereinstimmung mit dem IQWiG für die Fragestellungen A–C keinen Zusatznutzen.</p> <p>Für die Fragestellung D sieht die AkdÄ im Gegensatz zum IQWiG nur einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (Begründung siehe Seite 12–14).</p> <p>Das IQWiG begrenzt in Übereinstimmung mit der AkdÄ seine Bewertung für die Indikation</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. auf Patienten, für die keine normnahe BZ-Einstellung angestrebt wird, sondern ein Nüchtern-BZ von < 154 mg/dl <p>sowie</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. auf die Kombination von Dulaglutid mit einem kurz wirkenden Insulin. 	<p><u>Patientengruppe a)</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe b)</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe c)</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe d1)</u> bei Patienten ohne Niereninsuffizienz</p> <p style="padding-left: 40px;">Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p><u>Patientengruppe d2)</u> bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m²</p> <p style="padding-left: 40px;">Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vor allem muss aber die Bewertung auch auf Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 plus mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz begrenzt werden. Für diese dürfte die verfolgte nicht normnahe BZ-Einstellung (Nüchtern-BZ < 154 mg/dl) in der Regel adäquat sein, der erreichte HbA_{1c}-Wert um 7,5 % (7,46 % bzw. 7,55 %) ist es zumindest. Die Begrenzung auf die Kombination von Dulaglutid mit einem kurz wirkenden Insulin dürfte der Praxis entsprechen.</p> <p>Zur Fragestellung D gehören auch Patienten mit nur leichter oder ohne Niereninsuffizienz. Diese werden vom pU aktuell nicht mehr adressiert. Für die Fragestellung D insgesamt hatte der G-BA 2015 einen „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“ beschlossen.</p> <p>Eine wesentliche Änderung durch sogenannte. „neue Erkenntnisse“ ergibt sich somit gegenüber 2015 für die Bewertung von Dulaglutid nicht.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 138–171</p>	<p><u>Zusätzliche Fragestellung des pU (Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse) – Studie REWIND</u></p> <p>Die Studie REWIND soll den Zusatznutzen für Dulaglutid als Monotherapie oder in der Kombinationstherapie mit einem anderen BZ-senkenden Mittel plus Standardtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulären Risiko im Vergleich zur Standardtherapie ermitteln (= patientenindividuelle, antidiabetische und kardiovaskuläre Begleittherapie gemäß nationalem bzw. internationalem Standard).</p> <p>1. Nach Auffassung der AkdÄ sind die Daten der Studie REWIND im Gegensatz zur Auffassung des pU für die vorliegende</p>	<p>Studie REWIND Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Anstelle einer separaten Darstellung von Ergebnissen zu allen der unter Punkt 2.1.2 <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i> dargestellten Fragestellungen des G-BA, legt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier u.a. die Studie REWIND für eine vom ihm definierte Fragestellung zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko mit Dulaglutid zusätzlich zu einer Standardtherapie im Vergleich zu einer Standardtherapie vor.</p> <p>Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko stellen eine Teilpopulation der Patienten dar, die vom Anwendungsgebiet von Dulaglutid umfasst sind. Der Zusatznutzen ist gemäß der Festlegung des G-BA für alle Patientengruppen gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Auswertungen, die alle Patientengruppen umfassen, legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertung nicht verwertbar. Die Daten und Ergebnisse der entsprechenden Subpopulationen hätten bei den Fragestellungen A–D mit herangezogen werden müssen. Dies hat der pU nicht getan.</p> <p>2. Das IQWiG hält die Studie REWIND darüber hinaus aus mehreren Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung grundsätzlich für nicht verwertbar:</p> <p>a) 56 % der Patienten hatten initial einen HbA_{1c}-Wert < 7,5 % und somit keine Indikation für eine Therapieeskalation.</p> <p>b) Im Kontrollarm erfolgte keine oder eine nur unzureichende Eskalation der antidiabetischen Therapie: Am Studienende lag der HbA_{1c}-Wert um 0,61 % höher als im Dulaglutid-Arm.</p> <p>c) Auch bei den Patienten mit potenziellem Eskalationsbedarf (zu Beginn 44 % mit einem HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 %) erfolgte keine ausreichende Anpassung der antidiabetischen Therapie: Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 % nach drei bzw. zwölf Monaten im Dulaglutid-Arm vs. Kontrollarm 17,7 % vs. 47,5 % bzw. 22,4 % vs. 46,5 %. Der Anteil an Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ≥ 7,5 % war im Kontrollarm auch im Verlauf durchgehend höher. Dennoch erhielten 43 % der Patienten im Kontrollarm keine zusätzliche antidiabetische Therapie.</p> <p>d) Der systolische Blutdruck lag im Dulaglutid-Arm durchgehend unter dem im Kontroll-Arm.</p>	<p>Davon unabhängig ist die Studie REWIND auch für den vom pharmazeutischen Unternehmer beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie nicht uneingeschränkt geeignet. Vor dem Hintergrund, dass die eingeschlossenen Patienten ein hohes kardiovaskuläres Risiko bzw. eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen, ist es fraglich, ob die in der Studie durchgeführte antidiabetische Standardtherapie einer nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse empfohlenen Behandlung des Diabetes mellitus entspricht. Gerade bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung wurde durch die Behandlung von Liraglutid bzw. Empagliflozin ein positiver Effekt bei der Vermeidung von Todesfällen nachgewiesen. Gemäß derzeit gültigen Leitlinien³² werden die Wirkstoffe Liraglutid und Empagliflozin, die beide insbesondere bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA bestimmt wurden, ausdrücklich bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko²⁹ bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung empfohlen. Liraglutid (GLP-1-Rezeptoragonist, GLP-1-RA) war zu keinem Zeitpunkt der Studie REWIND erlaubt, so dass aufgrund dieser Einschränkung lediglich 75 Patienten (1,5 %) im Vergleichsarm nach Beginn der Studie GLP-1-RA, darunter Liraglutid, erhalten hatten. Die Behandlung mit Empagliflozin war zwar innerhalb der Studie erlaubt, allerdings wurden nur 488 Patienten (9,9 %) in der Kontrolle nach Beginn der Studie mit SGLT-2-Inhibitoren, darunter Empagliflozin, behandelt. Insbesondere vor dem Hintergrund des sehr geringen Einsatzes von Liraglutid und Empagliflozin (insgesamt < 10%) erscheint die in der Studie durchgeführte antidiabetische Therapie nicht angemessen. Daher lassen sich die Ergebnisse der Studie REWIND nicht mit hinreichender Sicherheit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, und können demnach nicht hinreichend valide interpretiert werden.</p>

³² Cosentino et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal (2019) 00, 1 – 69; doi:10.1093/eurheartj/ehz486

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 154 Abb. 3</p>	<p>e) Mindestens 32 % der Patienten hatten ein manifestes kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte. Nach derzeitigem Stand wäre für diese die Gabe von Empagliflozin oder Liraglutid Teil der Standardtherapie gewesen. Einen GLP-1-Agonisten bzw. einen SGLT-2-Hemmer erhielten zu Beginn der Studie dagegen nur 1,8 % (Dulaglutid-Arm) bzw. 2,0 % (Kontroll-Arm) der Patienten bzw. 0 % und 0 %, im Verlauf als zusätzliche Therapie 0,9 % vs. 1,5 % bzw. 7,0 % vs. 9,9 %. Auch unter diesem Gesichtspunkt erfolgte keine optimierte Standardtherapie.</p> <p>f) An positiven Effekten zeigte die Studie REWIND nach 5,4 Jahren nominell die Reduktion von Schlaganfällen (3,2 % vs. 4,1 %; p = 0,010) und die Reduktion andauernder Verschlechterungen (Verdopplung Kreatinin oder eGFR < 45 ml/min) der Nierenfunktion (0,7 % vs. 1,1 %; p = 0,037). Beide Effekte lassen sich durch die bessere Einstellung des Blutdrucks im Dulaglutid-Arm erklären.</p> <p>Aus den vom IQWiG dargelegten Gründen sind die Ergebnisse auch nach <u>Auffassung der AkdÄ nicht verwertbar</u> – insbesondere nicht im Rahmen dieser Nutzenbewertung zu Dulaglutid. Aber auch ein Nutzen für eine Zusatztherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen oder Risiken ist nach <u>Auffassung der AkdÄ nicht ausreichend belegt</u>.</p>	<p>Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus der in der Studie durchgeführten Therapie mit Dulaglutid. Angesichts der Tatsache, dass Dulaglutid gemäß Fachinformation nur bei unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 unterstützend zu Diät und Bewegung angezeigt ist, und vor dem Hintergrund, dass mehr als die Hälfte der Patienten einen HbA1c-Wert zu Studienbeginn unter 7,5 % aufwies, lässt sich nicht abschließend beurteilen, ob damit ein Großteil der Patienten überhaupt eine Eskalation der antidiabetischen Therapie benötigt hätte.</p> <p>Darüber hinaus lässt sich bei der Betrachtung glykämischer Schwellenwerte zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten ableiten, dass bei mehr als 40 % der Patienten im Vergleichsarm, die mit einem HbA1c-Wert zu Studienbeginn > 7,5 % eine Eskalation der blutzuckersenkenden Therapie wahrscheinlich benötigt hätten, keine gleichwertige Blutzuckerkontrolle im Vergleich zum Dulaglutid-Arm erreicht wurde. So lag der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,5$ % zu Monat 3 mit 17,7 % versus 47,5 % und zu Monat 12 mit 22,4 % versus 46,7 %, jeweils im Interventions- gegenüber dem Vergleichsarm, im Vergleichsarm deutlich über dem im Dulaglutid-Arm. Aufgrund identischer Zielvorgaben und vorhandenen Eskalationsmöglichkeiten der antidiabetischen Begleittherapie in beiden Behandlungsarmen wäre eine entsprechende vergleichbare Senkung des HbA1c-Werts zwischen der Intervention mit Dulaglutid und der Kontrolle, mindestens jedoch eine weitgehende Annäherung innerhalb des ersten Studienjahres zu erwarten gewesen. Die Gründe für die geringere Senkung der HbA1c-Werte im Vergleichsarm gegenüber dem Dulaglutid-Arm sind nicht ersichtlich. Beispielsweise lässt sich aus den Anpassungen der antidiabetischen Therapie im Studienverlauf nicht ableiten, dass die Eskalationsmöglichkeiten zu 100 % ausgeschöpft worden wären. Inwieweit eine Optimierung der Insulinstrategie bei den mit Insulin behandelten Patienten durchgeführt wurde, ist unklar.</p> <p><u>Begleitbehandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten</u></p> <p>Darüber hinaus deuten die Daten zum Blutdruck im Studienverlauf darauf hin, dass die Versorgung hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren und der</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		kardiovaskulären Erkrankungen ebenfalls nicht ausreichend und nicht gemäß den Vorgaben im Studienprotokoll umgesetzt wurde. Im Studienverlauf zeigen sich beim systolischen Blutdruck auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Dulaglutid, obwohl aufgrund der Studienvorgaben eine vergleichbare Blutdruckeinstellung zwischen den Behandlungsgruppen zu erwarten gewesen wäre.
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ sieht für die Fragestellungen A–C keinen Zusatznutzen für Dulaglutid gegenüber der ZVT.</p> <p>Für die Fragestellung D sieht die AkdÄ für Dulaglutid einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der ZVT.</p>	Die Einschätzung der AkdÄ zum Zusatznutzen wird zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Trulicity® 0,75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, Trulicity® 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen". Stand: Oktober 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dulaglutid: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2290/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_BAnz.pdf (letzter Zugriff: 13. Mai 2020). Berlin, 16. Juli 2015.
3. Dungan KM, Povedano ST, Forst T et al.: Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2014; 384: 1349-1357.
4. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B et al.: Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 605-617.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dulaglutid: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.pdf (letzter Zugriff: 13. Mai 2020). Berlin, 16. Juli 2015.

-

5.8 Stellungnahme: Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), der Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München und des Bundesverbandes niedergelassener Diabetologen (BVND)

Datum	<< 20.05.2020>>
Stellungnahme zu	<< Dulaglutid / Trulicity® >>
Stellungnahme von	<i>Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), der Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München und des Bundesverbandes niedergelassener Diabetologen (BVND) >></i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Dulaglutid s.c. bei der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes beauftragt. Dulaglutid ist ein GLP-1-Rezeptoragonist, der in allen 28 Mitgliedstaaten der EU für die Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu anderen Diabetes-Medikamenten oder in der Monotherapie bei Unverträglichkeit gegenüber Metformin zugelassen ist. Der G-BA hat jetzt eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für das gesamte Anwendungsgebiet von Dulaglutid unter Einbezug der kardiovaskulären Sicherheitsstudie Studie REWIND veranlasst (1,2), nachdem bereits 2015 ein erstes Nutzenbewertungsverfahren für Dulaglutid im Rahmen des AMNOG abgeschlossen wurde. Bei diesem Bewertungsverfahren wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination von Dulaglutid mit kurzwirksamem Insulin mit oder ohne Metformin attestiert, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt. Grundlage für diese Entscheidung waren die Daten der AWARD-4 Studie (3). In der REWIND-Studie wurden mehr als 9500 Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und einem Alter >50 Jahre eingeschlossen, die entweder kardiovaskulär vorerkrankt waren oder kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen. Es zeigte sich eine Wirksamkeit von Dulaglutid in Bezug auf Senkung des Blutzuckers sowie HbA1c-, Gewichts- und Blutdruckreduktion und einer Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse sowie eines zusammengesetzten renalen Endpunkts.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>"Medizinischer Standard" in der Behandlung des Typ-2-Diabetes aus nationaler und internationaler Sicht der Diabetes-Gesellschaften</p> <p>Die medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes ist eine Stufentherapie, die gemäß Leitlinien Patienten-orientiert und Evidenz-basiert umgesetzt werden soll. Die diesbezüglich jährlich aktualisierten Praxisempfehlungen der DDG (4) sowie die gemeinsamen Empfehlungen der europäischen (EASD) und amerikanischen (ADA) Diabetes-Gesellschaften, wurden kürzlich aktualisiert und konsentiert (5). Entsprechend gelten auch die Empfehlungen des "medizinischen Standards" der ADA 2020 (6). Im Folgenden werden die Empfehlungen kurz zusammengefasst:</p> <p>Metformin ist weiterhin Therapie der ersten Wahl in der medikamentösen Behandlung. Die bevorzugte Empfehlung für eine zusätzliche Medikation über Metformin hinaus richtet sich nach patientenindividuellen Kriterien und der vorliegenden Evidenz für die jeweiligen Präparate hinsichtlich antihyperglykämischer Wirksamkeit, Hypoglykämierisiko, Beeinflussung des Körpergewichts, individuellem Nebenwirkungsprofil, und vor allem Beeinflussung kardiovaskulärer und renaler Endpunkte. Konkret heißt dies, dass auf diese Weise zeitnah die Ergebnisse neuer kardiovaskulärer Endpunktstudien (CVOT/ Cardiovascular Outcome Trial) in die klinische Praxis translatiert und implementiert werden. Die Patientenpopulationen, die in den CVOTs eingeschlossen wurden, werden bei der Empfehlung zum Einsatz einer spezifischen Substanz reflektiert. Dementsprechend werden bevorzugt die Natrium-Glucose-Transporter (SGLT) 2- Inhibitoren (SGLT2i) oder Glukagon-Like Peptide (GLP)-1 Rezeptoragonisten (GLP-1RA) bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD/ Atherosclerotic Cardiovascular Disease) empfohlen. Es wird dann der spezifische Wirkstoff der jeweiligen Substanzklasse gewählt, der in einer CVOT positive bzw.</p>	<p>Für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin liegen positive Studienergebnisse der Studie 1245.28 und der Studie EMPA-REG-Outcome hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte von Empagliflozin für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ausschließlich mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vor. Für die Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin ergab sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid) für alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Darüber hinaus ergab sich auf Basis der Studie EMPA-REG-Outcome ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Empagliflozin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Empagliflozin daher nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der EMPA-REG Outcome-Studie operationalisiert als mindestens eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kardioprotektive Ergebnisse aufzeigte und in dem jeweiligen Gesundheitssystem auch zugelassen ist; im Hinblick auf die GLP-1RA gilt dies in Deutschland zurzeit sowohl für Liraglutid als auch Semaglutid. Liraglutid ist auf Grund dessen bereits bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung bzw. hohem Risiko als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA anerkannt worden.</p>	<p>Durchblutungsstörung, siehe Studienprotokoll, Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.</p>
<p>CVOTs zu GLP-1 Rezeptoragonisten (GLP-1RA)</p> <p>Derzeit stehen Ergebnisse von sieben CVOTs mit GLP-1RA zur Verfügung (ELIXA: Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome, für Lixisenatid; EXSCEL: Exenatide Study of cardiovascular Event Lowering, für Exenatid Depot einmal pro Woche; Harmony Outcome, für Albiglutid; LEADER: Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results, für Liraglutid; PIONEER-6, für Semaglutid oral; REWIND: Researching cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes, für Dulaglutid; für Semaglutid. SUSTAIN-6: Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes.</p> <p>Im Gegensatz zu Lixisenatide in ELIXA und Exenatide wöchentlich in EXSCEL zeigten sich in den Studien mit Albiglutide in Harmony Outcome, Liraglutide in LEADER, Semaglutide s.c. in SUSTAIN-6 und Dulaglutid in REWIND positive Ergebnisse für kardiovaskuläre Endpunkte und damit eine kardiovaskuläre Überlegenheit dieser Substanzen. Die teils heterogenen Ergebnisse in dieser Substanzgruppe sind möglicherweise auf Unterschiede im Studiendesign, der</p>	<p>Weiterhin liegt für Liraglutid der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor. Auf Basis dieser positiven Studienergebnisse bei kardiovaskulären Endpunkten kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid zusätzlich zu mindestens einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren³³ als zweckmäßig anzusehen ist. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der Studie LEADER operationalisiert als mindestens eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, klinisch relevante arterielle Verschlusskrankung bzw. Revaskularisation, Koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz (eGFR ≤ 60 ml/min/1,73 m²) oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II oder III), siehe Studienprotokoll, Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2</p>

³³ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientenpopulation oder dem Wirkstoff selbst (z.B. Halbwertszeit) zurückzuführen (7).</p> <p>Liraglutid, Semaglutid s.c. und Dulaglutid sind demnach die in Deutschland auf dem Markt befindlichen GLP-1RA mit nachgewiesenen signifikanten Reduktionen kardiovaskulärer Komplikationen, so dass im Folgenden auf die Studien LEADER, SUSTAIN 6 und REWIND im Vergleich näher eingegangen wird (8,9). Die Studienpopulationen in LEADER und SUSTAIN 6 waren bei wesentlichen Einschlusskriterien bezüglich ihres bereits bestehenden kardiovaskulären Risikos und ihrer Vorerkrankungen vergleichbar, ebenso die Ereignisraten für den primären zusammengesetzten Endpunkt MACE-3. Die REWIND Studie hatte eine deutlich heterogenere Studienpopulation rekrutiert, bei der insgesamt weniger Patienten bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung zu Beginn der Studie aufwiesen und die auch bei Einschluss einen niedrigeren HbA1c hatten. Die REWIND Studie hatte im Vergleich zu den beiden anderen genannten Studien eine längere Studiendauer bedingt durch die Ereignisrate für MACE-3 Ereignisse. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei den 9901 eingeschlossenen Studienteilnehmern bei 5,4 Jahren. Bei 12% der Teilnehmer des Dulaglutid-Arms trat ein MACE-3 Ereignis ein, in der Kontrollgruppe mit Standardtherapie waren es 13,4% der Teilnehmer. Hieraus ergaben sich Ereignisraten von 2,4 respektive 2,7 pro 100 Personenjahre und eine signifikante relative Risikoreduktion von 12% zugunsten von Dulaglutid (hazard ratio [HR] 0,88, 95% CI 0,79-0,99; p=0,026). Für den zusammengesetzten renalen Endpunkt fanden sich Ereignisraten von 3,8 respektive 4,3 pro 100 Personenjahre und eine signifikante relative Risikoreduktion von 13% zugunsten von Dulaglutid (hazard ratio [HR] 0,85, 95% CI 0,77-0,93; p=0,0004). Gastrointestinale Nebenwirkungen als für GLP-1RA substanzklassenspezifische Nebenwirkungen traten bei 47,4% der Studienteilnehmer unter Dulaglutid auf,</p>	<p>Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827. Darüber hinaus zeigten sich für Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² in der Studie LEADER Vorteile bei der Gesamtmortalität, bei Schlaganfällen sowie dem kombinierten Endpunkt MACE.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in der Standardtherapiegruppe gaben 34,1% der Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen an.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wesentliche Punkte der Nutzenbewertung des IQWiG zu Dulaglutid bei Typ-2-Diabetes</p> <p>Das IQWiG sollte eine Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid bei der Therapie erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die zugelassenen Indikationsgebiete der Monotherapie und der Add-on-Kombinationstherapie zu anderen blutzuckersenkenden Medikamenten vornehmen. Demzufolge ergaben sich vier Fragestellungen mit jeweils unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) des G-BA:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Monotherapie mit der zVT Sulfonylharnstoff b. Kombinationstherapie mit der zVT Metformin mit zusätzlich Sulfonylharnstoff oder Empagliflozin oder Liraglutid, Humaninsulin bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Metformin c. Kombinationstherapien mit mindestens zwei anderen Diabetesmedikamenten mit der zVT Humaninsulin mit zusätzlich Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid, Humaninsulin bei Unverträglichkeit bestimmter Kombinationspartner d. Kombination mit Insulin oder anderen Diabetesmedikamenten mit der zVT Optimierung des Humaninsulinregimens ggf. in Kombination mit Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid. 	<p>Die Zusammenfassung der Nutzenbewertung des IQWiG wird zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Studienergebnisse von REWIND wurden primär nicht in die Beurteilung für die Fragestellungen einbezogen, da das Studiendesgin und potenzielle Auswertung von Teilpopulationen es nicht möglich machen, die Fragestellungen für die Nutzenbewertung zu analysieren. Auf die Studie als CVOT wurde daher außerhalb der vom G-BA formulierten Fragestellungen separat eingegangen.</p> <p>Für die Fragestellung sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer intensivierten Insulintherapie mit Insulin glargin und einem kurzwirksamen Insulin zusätzlich zu Metformin bei einer Patientenpopulation, deren Therapieziel nicht eine normnahe Blutzuckereinstellung ist. Der Zusatznutzen basiert auf den Daten der AWARD-7 Studie, die für die Bewertung im Dossier des pU eingereicht wurde (11).</p> <p>Bei der zusätzlichen Beurteilung von REWIND wurde neben den o.a. Punkten in Bezug auf die Fragestellungen A-D darauf eingegangen, dass diese Studie auch allgemein nicht für einen Zusatznutzen im Vergleich zur Standardtherapie auswertbar sei, da:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. "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 	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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."</p> <p>2. "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."</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. "Dessen ungeachtet zeigen sich für die folgenden Endpunkte statistisch signifikante Ergebnisse zum Vorteil von Dulaglutid + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie: 1) nichttödlicher Schlaganfall 2) andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion"</p> <p>4. "Für die folgenden Endpunkte zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zum Nachteil von Dulaglutid + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie: 1) Abbruch wegen UEs 2) Gastrointestinale Erkrankungen (SOC, UE), Übelkeit und Erbrechen (jeweils PT, UE)</p> <p>Darüber hinaus bemängelt das IQWiG, dass das Dossier des pU unvollständig sei, da die für die Bewertung ebenfalls relevante AWARD-4 Studie (3) nicht im Dossier enthalten sei.</p>	
	<p>Stellungnahme zu den Bewertungen des IQWiG</p> <p>Im Folgenden nehmen wir zu den o.a. vier wesentlichen Punkten des IQWiG Stellung:</p> <p><i>Ad 1) Notwendigkeit der Therapieeskalation; keine adäquate Umsetzung des "Standard of Care (SoC) im Standardtherapiearm der REWIND Studie</i></p>	<p>Studie REWIND <u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Anstelle einer separaten Darstellung von Ergebnissen zu allen der unter Punkt 2.1.2 <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i> dargestellten Fragestellungen des G-BA, legt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier u.a. die Studie REWIND für eine vom ihm definierte Fragestellung zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der GLP-1RA Dulaglutid hat eine breite Zulassung, die sich auf einen "unzureichend kontrollierten Diabetes" bezieht. Aus klinischer Sicht sind für eine suffiziente Behandlung des Typ-2-Diabetes neben einer Optimierung der Glykämie und des HbA1c auch die Verbesserung der anderen Störungen und Risikofaktoren als Therapieziele in den Leitlinien explizit aufgeführt; hierzu zählen Optimierung des Blutdrucks, Reduktion des Körpergewichts und Verbesserung der Lipidparameter. Bei der in die REWIND Studie eingeschlossenen Population bestand durchaus eine Indikation zur Therapieeskalation. Darüber hinaus sei erwähnt, dass der in den Leitlinien empfohlene HbA1c-Zielkorridor für eine Population wie in der REWIND Studie bei 6,5-7,5% liegt. Ein normnaher HbA1c-Wert ist besonders dann auch als Therapieziel in den Leitlinien definiert, wenn dieser ohne therapiebedingte Hypoglykämiegefahr erreicht werden kann. Dies lässt sich mit dem Einsatz eines GLP-1RA bei der Therapieeskalation umsetzen. In den Subgruppenanalysen der REWIND Studie finden sich Hinweise, dass die untersuchten Subgruppen gleichermaßen von der Therapie mit Dulaglutid unabhängig vom HbA1c-Ausgangswert profitiert haben.</p> <p>Normalerweise verschlechtert sich auf Grund der Progression des Typ-2-Diabetes die Einstellung des Blutzuckers bei den Patienten im Verlauf. Diese progressive Verschlechterung der Erkrankung mit Erhöhung des Blutzuckers trotz Therapie ist u.a. in der ADOPT-Studie gezeigt worden, in der 4360 Patienten mit Typ-2-Diabetes prospektiv über im Mittel von 4</p>	<p>2-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko mit Dulaglutid zusätzlich zu einer Standardtherapie im Vergleich zu einer Standardtherapie vor.</p> <p>Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko stellen eine Teilpopulation der Patienten dar, die vom Anwendungsgebiet von Dulaglutid umfasst sind. Der Zusatznutzen ist gemäß der Festlegung des G-BA für alle Patientengruppen gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Auswertungen, die alle Patientengruppen umfassen, legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.</p> <p>Davon unabhängig ist die Studie REWIND auch für den vom pharmazeutischen Unternehmer beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie nicht uneingeschränkt geeignet. Vor dem Hintergrund, dass die eingeschlossenen Patienten ein hohes kardiovaskuläres Risiko bzw. eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen, ist es fraglich, ob die in der Studie durchgeführte antidiabetische Standardtherapie einer nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse empfohlenen Behandlung des Diabetes mellitus entspricht. Gerade bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung wurde durch die Behandlung von Liraglutid bzw.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jahren untersucht worden sind (10). In CVOTs wie der REWIND-Studie, die primär die kardiovaskuläre Sicherheit der neuen Substanzen untersuchen, soll der "Plazebo"- oder Standardtherapiearm in der blutzuckersenkenden Medikation eskaliert werden mit dem Ziel der glykämischen Gleichheit der Studienarme (glycemic equipoise). Meist wird angegeben, man sollte dies nach lokalen oder nationalen Vorgaben umsetzen. Im Falle von REWIND wurde bei 57% der Patienten die blutzuckersenkende Therapie mit mindestens einem zusätzlichen Medikament eskaliert, um das Glykämieziel zu erreichen, im mit Dulaglutid behandelten Studienarm waren es 42% der Patienten. Auch die Zeit von Studienbeginn bis zu einer ersten Therapieeskalation war im Standardtherapiearm deutlich kürzer und begann schon nach dem 3. Monat der Studie sich deutlich vom Dulaglutid-Arm zu unterscheiden (HR 0.62; 95% CI 0.58, 0.62). Damit kann nicht davon ausgegangen werden, dass unzureichende oder inadäquate Therapieziele vorgegeben wurden. Wenn die Therapie im Standardtherapiearm nicht eskaliert wird, entspricht dies aus unserer Sicht der Behandlungsrealität. Genau in Bezug auf die Behandlungsrealität soll aber ja ein Zusatznutzen bewertet werden. Natürlich kann vom IQWiG eingewendet werden, dass man noch intensiver durch Protokoll-Vorgaben die Therapie intensivieren sollte. Dann sollte das IQWiG allerdings diese durchaus potentiell komplexe Empfehlung operationalisieren, denn die</p>	<p>Empagliflozin ein positiver Effekt bei der Vermeidung von Todesfällen nachgewiesen. Gemäß derzeit gültigen Leitlinien³⁴ werden die Wirkstoffe Liraglutid und Empagliflozin, die beide insbesondere bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA bestimmt wurden, ausdrücklich bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko²⁹ bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung empfohlen. Liraglutid (GLP-1-Rezeptoragonist, GLP-1-RA) war zu keinem Zeitpunkt der Studie REWIND erlaubt, so dass aufgrund dieser Einschränkung lediglich 75 Patienten (1,5 %) im Vergleichsarm nach Beginn der Studie GLP-1-RA, darunter Liraglutid, erhalten hatten. Die Behandlung mit Empagliflozin war zwar innerhalb der Studie erlaubt, allerdings wurden nur 488 Patienten (9,9 %) in der Kontrolle nach Beginn der Studie mit SGLT-2-Inhibitoren, darunter Empagliflozin, behandelt. Insbesondere vor dem Hintergrund des sehr geringen Einsatzes von Liraglutid und Empagliflozin (insgesamt < 10%) erscheint die in der Studie durchgeführte antidiabetische Therapie nicht angemessen. Daher lassen sich die Ergebnisse der Studie REWIND nicht mit hinreichender Sicherheit auf den deutschen Versorgungskontext</p>

³⁴ Cosentino et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal (2019) 00, 1 – 69; doi:10.1093/eurheartj/ehz486

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pflicht für die Durchführung kardiovaskulärer Sicherheitsstudien laut FDA besteht bereits seit 2008. Die Empfehlung bzw. Wunsch nach Intensivierung der "Standardtherapie" ist dennoch nachvollziehbar. Aus Studien-strategischer Perspektive allerdings müsste dies dann ebenso für den Verum-Arm durchgeführt werden. Einseitige Eskalation –wie es das IQWiG nur für die Kontrollgruppe empfiehlt- würde aus einer "Safety"-Studie per Design eine Studie machen, die zwei Therapiestrategien vergleicht und damit nicht mehr den Kriterien einer von der FDA geforderten Safety-Studie entsprechen würde.</p> <p>Die Hypothese, dass die Risikoreduktion in REWIND durch eine unzureichende Therapie des Standardtherapiearms erklärbar ist, ist aus klinischer Sicht eine spekulative Vermutung. Zum einen ist oben bereits ausführlich ausgeführt, dass die Plazebo- Gruppe die Behandlungssituation in der Wirklichkeit bzw. Versorgung widerspiegelt, zum anderen, dass die entsprechenden Therapien in der Plazebo-Gruppe in der Tat relevant eskaliert wurden. Die Rationale, dass neue Medikamente keinen Zusatznutzen hätten bzw. keine neuen Medikamente erforderlich oder benötigt seien, wenn alle Parameter ideal eingestellt werden würden, entspricht zwar einem nachvollziehbaren Wunsch, wird aber aus klinisch medizinischer Sicht der Behandlung von Menschen mit Diabetes mellitus nicht gerecht und sollte aus unserer Sicht nicht die Grundlage für eine Nutzen-Beurteilung nach SGB V sein.</p> <p><i>Ad 2) Hinweis für unzureichende blutdrucksenkende Medikation</i></p>	<p>übertragen, und können demnach nicht hinreichend valide interpretiert werden.</p> <p>Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus der in der Studie durchgeführten Therapie mit Dulaglutid. Angesichts der Tatsache, dass Dulaglutid gemäß Fachinformation nur bei unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 unterstützend zu Diät und Bewegung angezeigt ist, und vor dem Hintergrund, dass mehr als die Hälfte der Patienten einen HbA1c-Wert zu Studienbeginn unter 7,5 % aufwies, lässt sich nicht abschließend beurteilen, ob damit ein Großteil der Patienten überhaupt eine Eskalation der antidiabetischen Therapie benötigt hätte.</p> <p>Darüber hinaus lässt sich bei der Betrachtung glykämischer Schwellenwerte zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten ableiten, dass bei mehr als 40 % der Patienten im Vergleichsarm, die mit einem HbA1c-Wert zu Studienbeginn > 7,5 % eine Eskalation der blutzuckersenkenden Therapie wahrscheinlich benötigt hätten, keine gleichwertige Blutzuckerkontrolle im Vergleich zum Dulaglutid-Arm erreicht wurde. So lag der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,5$ % zu Monat 3 mit 17,7 % versus 47,5 % und zu Monat 12 mit 22,4 % versus 46,7 %, jeweils im Interventions- gegenüber dem Vergleichsarm, im Vergleichsarm deutlich über dem im Dulaglutid-Arm. Aufgrund identischer Zielvorgaben und vorhandenen</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der mittlere systolische Blutdruckunterschied betrug in beiden Armen der Studie zum Monat 60 im Mittel 1 mmHg. Die gemittelten Blutdruckwerte beider Studienpopulationen waren im Zielbereich in Bezug auf die damaligen Zielwertempfehlungen für eine medikamentöse Blutdrucksenkung bei Hypertonie zum Zeitpunkt des Studienbeginns. Die Blutdruckverteilung im Verlauf der Studie gibt keine Erklärung für einen diskrepanten möglichen Benefit hinsichtlich des primären Outcomes.</p> <p>Um den möglichen Effekt einer Blutdrucksenkung für die Risikoreduktion des Schlaganfalls abzuschätzen, ist die Betrachtung einer Meta-Analyse großer blutdrucksenkender Studien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes hilfreich (12). In die Meta-Analyse wurden 40 Studien eingeschlossen und die relative Risikoreduktion u.a. für den Schlaganfall hinsichtlich einer mittleren systolischen Blutdrucksenkung von 10 mmHg analysiert. In der Gesamtgruppe war das Risiko für Schlaganfall bei einem durch eine Therapie erzielten 10 mmHg niedrigeren systolischen Blutdruck um 27% geringer (relative Risikoreduktion RR, 0.73 [95%CI, 0.64-0.83]; absolute Risikoreduktion ARR, 4.06 [95%CI, 2.53-5.40]). Bei der Interaktionsanalyse für die Gruppen mit einem um 10 mmHg höheren- oder niedrigeren Blutdruckwert von 140 mmHG fanden sich keine signifikanten Unterschiede bei der Auftretenswahrscheinlichkeit für einen Schlaganfall und der p-Wert für Interaktion betrug 0.70. Die relative Risikoreduktion betrug 0.74 [95%CI 0.64-0.86] in der Patientengruppe mit einem Ausgangsblutdruckwert ≥ 140 mmHg zu Beginn der in die Metaanalyse</p>	<p>Eskalationsmöglichkeiten der antidiabetischen Begleittherapie in beiden Behandlungsarmen wäre eine entsprechende vergleichbare Senkung des HbA1c-Werts zwischen der Intervention mit Dulaglutid und der Kontrolle, mindestens jedoch eine weitgehende Annäherung innerhalb des ersten Studienjahres zu erwarten gewesen. Die Gründe für die geringere Senkung der HbA1c-Werte im Vergleichsarm gegenüber dem Dulaglutid-Arm sind nicht ersichtlich. Beispielsweise lässt sich aus den Anpassungen der antidiabetischen Therapie im Studienverlauf nicht ableiten, dass die Eskalationsmöglichkeiten zu 100 % ausgeschöpft worden wären. Inwieweit eine Optimierung der Insulinstrategie bei den mit Insulin behandelten Patienten durchgeführt wurde, ist unklar.</p> <p><u>Begleitbehandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten</u></p> <p>Darüber hinaus deuten die Daten zum Blutdruck im Studienverlauf darauf hin, dass die Versorgung hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren und der kardiovaskulären Erkrankungen ebenfalls nicht ausreichend und nicht gemäß den Vorgaben im Studienprotokoll umgesetzt wurde. Im Studienverlauf zeigen sich beim systolischen Blutdruck auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Dulaglutid, obwohl aufgrund der Studienvorgaben eine vergleichbare Blutdruckeinstellung zwischen den Behandlungsgruppen zu erwarten gewesen wäre.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingeschlossenen Studien, für die Gruppe mit einem Blutdruckwert <140 mmHg betrug sie 0.69 [95%CI 0.52-0.92]. Das um 24% geringere Risiko für Schlaganfall in REWIND kann damit nicht durch eine potenzielle Verzerrung durch die Gruppe von Patienten mit Blutdruck >140 mmHg bedingt sein.</p> <p><i>Ad 3) Statistische Vorteile für Dulaglutid in der REWIND Studie</i></p> <p>In diesem Punkt stimmen wir mit dem IQWiG überein.</p> <p><i>Ad 4) Nachteile für Dulaglutid in der REWIND Studie</i></p> <p>Gastrointestinale Nebenwirkungen, vor allem im Sinne von Übelkeit und Erbrechen sind bekannte Nebenwirkungen bei allen GLP-1RA, besonders bei den kurzwirksamen Substanzen. Die in der REWIND-Studie angegebenen Inzidenzen sprechen dafür, dass die gastrointestinalen Nebenwirkungen sehr gut erfasst und dokumentiert wurden. Diese treten typischerweise mit einer Häufung zu Beginn der Therapie auf und sind meist moderat. Auch in der Standardtherapiegruppe ohne Behandlung mit GLP-1RA sind in der REWIND Studie ungefähr ein Drittel der Teilnehmer von gastrointestinalen Nebenwirkungen betroffen gewesen. Wie in vergangenen Stellungnahmen verweisen wir auch hier auf den Punkt, dass eine "integrale" Bewertung unterschiedlicher Nebenwirkungen (z.B. Hypoglykämien und gastrointestinale Nebenwirkungen) wissenschaftlich nicht zulässig ist.</p> <p><i>Ad Unvollständigkeit des Dossiers</i></p>	<p>d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch in diesem Punkt stimmen wir mit dem IQWiG überein und halten die Aufnahme der AWARD-4 Studie in das Dossier zur Nutzenbewertung für wichtig.</p> <p>Zusammenfassende Schlussfolgerungen</p> <p>Die rein formale Beantwortung der Fragestellungen des G-BA zu Dulaglutid ausschließlich nach der Methodik des IQWiG ist auf Grund fehlender Studien nicht vollständig möglich. Die Bewertung eines Zusatznutzens sollte aber nicht allein von einer akademischen Fragestellung abhängen, sondern vor allem von der Beurteilung der gesamten vorliegenden Evidenz. Aus unserer Sicht spiegeln CVOTs zur Sicherheit von Medikamenten durchaus die Behandlungsrealität wider - dies ist aus unserer oben dargestellten Sicht heraus auch für REWIND der Fall. Damit zeigt REWIND, dass die zusätzliche Gabe von Dulaglutid entsprechend der zugelassenen Anwendung kardiovaskulär nicht nur sicher ist, sondern den primären kardiovaskulären Endpunkt "first MACE" signifikant und effektiv senkt.</p> <p>Die Spekulation des IQWiG, dass der kardioprotektive Effekt von Dulaglutid im Wesentlichen in der unzureichend eingestellten Kontrollgruppe begründet ist, halten wir nicht für haltbar. Zudem gibt es eine kumulierende Evidenz aus veröffentlichten Studien, dass GLP-1RA eine Vielzahl von zellbiologischen Effekten unabhängig von der Wirkung auf den Blutzucker, Blutdruck oder das Körpergewicht haben. Insbesondere</p>	<p>Für die vorliegende erneute Nutzenbewertung von Dulaglutid wären nach dem allgemein anerkannten Vorgehen in der evidenzbasierten Medizin alle Studien im zugelassenen Anwendungsgebiet von Dulaglutid einzubeziehen, einschließlich der relevanten Studie AWARD-4 in der Patientenpopulation d1). Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Studie AWARD-4 nicht eingereicht. Mit den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Module 1 und 4 aus dem ersten Dossier von Dulaglutid vom 2. Februar 2015 sowie die neuen Analysen zu den kardiovaskulären Endpunkten, kommt der pharmazeutische Unternehmer zumindest formal der Verpflichtung zur Vorlage der gesamten Evidenz nach. Da der pharmazeutische Unternehmer insgesamt nicht auf alle dargestellten Kritikpunkte in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 16. Juli 2015 sowie im IQWiG-Bericht zur Nutzenbewertung A15-07 vom 29. April 2015 eingegangen ist, werden die zusätzlichen Auswertungen nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden aber auch direkte kardiale und anti-inflammatorische Wirkungen (z.B. Hemmung des Inflammasoms) auf vaskuläre Mechanismen wie etwa die Entwicklung von Atherosklerose beobachtet (13-15).</p> <p>In der Versorgung wäre es zu begrüßen, wenn für die Therapie des Typ-2-Diabetes eine Auswahlmöglichkeit an GLP-1RA mit nachgewiesener Überlegenheit in kardiovaskulären Sicherheitsstudien weiterhin zur Verfügung steht. Gerade bei Therapien mit Peptiden sind hier auch Aspekte der Verträglichkeit, Molekülstruktur und Darreichungsform wichtig.</p> <p>Zusammenfassend stellen wir fest, dass Dulaglutid aus unserer Sicht einen deutlichen Zusatznutzen in der Therapie Erwachsener mit Typ-2-Diabetes bietet. Die REWIND-Studie hat dies klar für eine Population gezeigt, die nicht nur aus kardiovaskulär bereits vorerkrankten Patienten besteht. Aus unserer Sicht sollte der belegte kardioprotektive Effekt von Dulaglutid den Menschen mit Typ-2-Diabetes in Deutschland nicht vorenthalten werden.</p>	<p><u>Patientengruppe a)</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe b)</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe c)</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe d1)</u> bei Patienten ohne Niereninsuffizienz</p> <p style="padding-left: 40px;">Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p><u>Patientengruppe d2)</u> bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m²</p> <p style="padding-left: 40px;">Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10193): 121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
2. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Botros FT, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10193): 131-138. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31150-X
3. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrbach JL, Milicevic Z. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet*. 2015 May 23;385(9982):2057-66. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60936-9
4. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein H, Müller-Wieland D, Nauck MA, Reuter HM, Siegel E. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie* 2019; 14 (Suppl 2): S167–S187. <https://doi.org/10.1055/a-0898-9617>
5. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020; 63(2): 221-228. doi: 10.1007/s00125-019-05039-w
6. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Supplement 1): S98-S110. <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
7. Home P. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia* 2019; 62: 357-369. doi: 10.1007/s00125-018-4801-1
8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4): 311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
9. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1834-1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>

10. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006; 355(23): 2427-2443.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa066224>
11. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, Botros FT. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6(8): 605-617. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30104-9.
12. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313(6): 603-615. doi: 10.1001/jama.2014.18574
13. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2016; 24: 15-30. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.009
14. Nauck MA, Meier JJ, Cavende MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 2017; 136: 849-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136
15. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of Glucagon- like Peptide-1. *Cell Metab* 2018; 27: 740-56. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001

-

5.9 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.05.2020
Stellungnahme zu	Dulaglutid (Trulicity®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 5. April 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Dulaglutid (Trulicity®) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die erneute Nutzenbewertung zu Dulaglutid wurde durchgeführt nach Veranlassung durch den G-BA aufgrund des Vorliegens neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Ursächlich hierfür war die neue abgeschlossene kardiovaskuläre Outcome-Studie REWIND, die vom Hersteller neben einer weiteren neuen Studie (AWARD-7) vorgelegt wurde. Dulaglutid ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung als Monotherapie oder als Kombinationstherapie zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.</p> <p>Die Bewertung wurde für vier Fragestellungen durchgeführt, die sich aus den Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben: (A) Monotherapie bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin nicht geeignet ist, (B) Kombinationstherapie bei Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind, (C) Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind sowie (D) Kombinationstherapie für</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, nicht ausreichend kontrolliert sind.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung bei (D) in Kombinationstherapie mit einem kurz wirksamen Insulin und einem Therapieziel einer nicht normnahen Blutzuckereinstellung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Zusatznutzen ergibt sich aus einer Abwägung der positiven Effekte bei Hypoglykämien sowie negativen Effekten bei Nebenwirkungen in der Studie AWARD-7. Für die Patienten mit dem Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an und begründet dies mit einer inhaltlichen Unvollständigkeit. Für diese Teilfragestellung wurde in der ersten Nutzenbewertung bereits ein Zusatznutzen auf Grundlage der Studie AWARD-4 anerkannt. Da diese Studie somit bereits Gegenstand der früheren Nutzenbewertung war, wurde sie vom Hersteller nicht erneut vorgelegt. Für andere Fragestellungen sieht das IQWiG den Zusatznutzen ebenfalls als nicht belegt an.</p> <p>Der Hersteller beansprucht einen Zusatznutzen für alle Fragestellungen insb. aufgrund der positiven Effekte in der kardiovaskuläre Outcome-Studie REWIND. Die kardiovaskuläre Outcome-Studie mit knapp 10.000 Patienten wurde vom IQWiG jedoch nicht herangezogen. Dies, obwohl der G-BA deren Ergebnisse zuvor als maßgeblich für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung eingestuft hatte. Die Bewertung folgt der dogmatische Bewertungspraxis des IQWiG, welches bisher alle kardiovaskulären Outcome-Studien abgelehnt hat, obwohl die</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Relevanz solcher Studien für die AMNOG Nutzenbewertung bereits wiederholt durch den G-BA bestätigt wurde. Die Bewertung des IQWiG ist somit abzulehnen.</p>	
<p>Kardiovaskuläre Outcome Studie REWIND berücksichtigen</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung die kardiovaskuläre Outcome-Studie REWIND ausgeschlossen. REWIND ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multi-zentrische Langzeitstudie zur Untersuchung kardiovaskulärer Folgekomplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. In der Studie erfolgte ein Vergleich von Dulaglutid zusätzlich zu Standard of Care (SoC) im Vergleich im Vergleich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC+Placebo). Primäre Endpunkte der Studie war MACE-3 (kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt).</p> <p>Durch den Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung bleiben eine Reihe von positiven Effekten bei schweren makro- und mikrovaskulären Folgekomplikationen, darunter für folgende relevante Endpunkte unberücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MACE-3 • Nicht-tödlicher Schlaganfall • Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich) • Kombiniertes mikrovaskuläres Endpunkt • Nephropathie 	<p>Es wurde u.a. die Studie REWIND vorgelegt.</p> <p>In der Studie REWIND wurden die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffe Liraglutid bzw. Empagliflozin nur in sehr geringem Maße eingesetzt, obwohl beide Wirkstoffe gemäß Leitlinien aufgrund des nachgewiesenen Vorteils bei der Vermeidung von Todesfällen ausdrücklich bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko empfohlen werden. Vor diesem Hintergrund kann nicht mit hinreichender Sicherheit von einer angemessenen antidiabetischen Behandlung der Patienten im Vergleichsarm ausgegangen werden. Damit ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht mit ausreichender Sicherheit möglich. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen Teil der Patienten möglicherweise kein Eskalationsbedarf zu Studienbeginn bestand. Nichtsdestotrotz wird die Studie aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Patienten, der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte und der medianen Beobachtungsdauer von ca. 5 Jahren insgesamt für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet.</p> <p>In der Kategorie Morbidität im kombinierten Endpunkt „MACE“ (bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall), in der Einzelkomponente „nicht tödlicher Schlaganfall“ sowie im Endpunkt „andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“ zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid gegenüber der Kontrolle. Im Gegensatz dazu zeigt sich in der Kategorie Nebenwirkungen ein statistisch signifikanter Nachteil von Dulaglutid in den Endpunkten</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Ausschluss der Studie wurde vom IQWiG insb. mit der formal fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapien begründet. Der Ausschluss der Studie REWIND ist aus Sicht des vfa nicht sachgerecht. Die Studie untersuchte für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 relevante Therapieziele, insbesondere zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse, über einen aussagekräftigen Zeitraum und sollte deshalb berücksichtigt werden. Die Relevanz von Outcome-Studien in der AM-NOG-Nutzenbewertung wurde im Bereich Diabetes Typ 2 bereits mehrfach durch den G-BA bestätigt. In den Nutzenbewertungen zu Empagliflozin, Dapagliflozin, Sitagliptin, Saxagliptin sowie Semaglutid wurden die entsprechenden Outcome-Studien EMPAREG, DECLARE-TIMI 58, TECOS, SAVOR-TIMI, SUSTAIN 6 jeweils aufgrund der Dauer und Größe der Studien und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten berücksichtigt, auch vor dem Hintergrund, dass in den Studien eine Einstellung der antidiabetischen Therapie nach regionalen Leitlinien vorgesehen war. Da diese Aspekte offenbar auch für die Studie REWIND zutreffen, sollte hier in gleicher Weise verfahren werden. Die Studie sollte aus Sicht des vfa in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>„Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ und „gastrointestinale Erkrankungen“, jeweils bei den PT „Übelkeit“ und „Diarrhö“. Bei den übrigen Endpunkten, einschließlich Endpunkte der Kategorie Mortalität (Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher Schlaganfall) lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte der Kategorie Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <p>Unter Berücksichtigung der nicht mehr als geringfügigen positiven Effekte in den Kategorien Morbidität, sowie der negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und in Anbetracht der oben genannten methodischen Limitationen der Studie REWIND wird insgesamt kein Zusatznutzen abgeleitet.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Dulaglutid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Juni 2020
von 11.00 Uhr bis 12.27 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Mündliche Anhörung



Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Rohr
Frau Urbisch

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Ihle
Frau Prof. Dr. Kretschmer
Frau Schloot
Frau Shekarriz

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Dr. Nill
Frau Pilz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Ettle
Herr Dr. Wasmuth

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Frau Dr. Hotzy
Frau Dr. Kuckelsberg

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Bornholdt
Herr Dr. Kaiser

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Klinge
Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmer der **Forschungsgruppe Diabetes:**

Herr Prof. Dr. Schnell

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK):**

Herr Professor Dr. Marx
Herr Professor Lehrke

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur zweiten heutigen Anhörung im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es geht um Dulaglutid, eine erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. April dieses Jahres, zu der zum einen Lilly GmbH als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen hat. Zum anderen haben die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Diabetes Gesellschaft und als weitere Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung, der Bundesverband der niedergelassenen Diabetologen und die Forschungsgruppe Diabetes e. V. am Helmholtz-Zentrum Stellung genommen, außerdem Sanofi-Aventis, Novo Nordisk, Novartis, Boehringer Ingelheim und MSD Sharp & Dohme sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Auch wenn wir uns heute nur virtuell begegnen, führen wir gleichwohl Wortprotokoll, und vor diesem Hintergrund ist es auch wichtig, wer jetzt tatsächlich zugeschaltet ist. Für die Fachgesellschaften müssten Herr Professor Dr. Gallwitz und Herr Professor Dr. Müller-Wieland für die Deutsche Diabetes Gesellschaft da sein.

(Herr Prof. Dr. Marx [DGK]: Herr Müller-Wieland hat mir gerade gesagt, er hat ein Problem beim Einloggen! Er müsste gleich dazukommen!)

– Okay, alles klar. Dann verzeichnen wir Herrn Dr. Müller-Wieland als im Zulauf begriffen.

Weiter ist anwesend Herr Professor Dr. Schnell für die Forschungsgruppe Diabetes, Herr Professor Dr. Marx und Herr Professor Lehrke für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung, außerdem Frau Professor Kretschmer, Frau Ihle, Frau Schloot und Frau Shekarriz für Lilly, Herr Dr. Rohr und Frau Urbisch für Boehringer Ingelheim, Frau Dr. Nill und Frau Pilz für MSD, Herr Dr. Ertle und Herr Dr. Wasmuth für Novartis, Frau Dr. Hotzy und Frau Dr. Kuckelsberg für Novo Nordisk, Herr Dr. Bornholdt und Herr Dr. Kaiser für Sanofi sowie Herr Dr. Werner für den vfa. – Herr Müller-Wieland ist noch nicht da. Aber Herr Gallwitz ist ja dabei. Dann sagen wir nachher, wenn Herr Müller-Wieland zugeschaltet ist, dass wir das im Protokoll vermerken können. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Niemand.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht einleitend einzuführen. – Ich nehme an, Sie machen das, Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ja, ich mache es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Wir treffen uns in einem für uns noch relativ ungewöhnlichen Anhörungsformat; aber auch wir sitzen bereits seit drei Monaten im Home Office und haben auch täglich reichlich virtuelle Meetings. Deshalb, so glaube ich, klappt das ganz gut. Wir haben die doch stabile Infektionslage genutzt, um hier als Team zusammensitzend, um Ihre Fragen zu beantworten.

Ich hoffe, Sie sehen und hören uns jeweils gut; es hat ja gerade schon mal ganz gut geklappt, als wir uns kurz vorgestellt haben. Aber ich möchte trotzdem, damit die Funktionen derjenigen klar sind, die heute da sind, um Ihre Fragen zu beantworten, noch kurz in die Runde geben, damit sich meine Kolleginnen schnell selber vorstellen.

Frau Shekarriz (Lilly): Hallo, mein Name ist Sarah Shekarriz; ich bin verantwortlich für das Dossier.

Frau Schloot (Lilly): Guten Morgen, mein Name ist Nanette Schloot; ich bin verantwortlich für die Medizin hier in dem Dossier und bin von Hause aus Ärztin für Innere Medizin und Diabetologin.

Frau Ihle (Lilly): Schönen guten Morgen! Katharina Ihle ist mein Name; ich bin zuständig für die Statistik.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Beate Kretschmer; ich leite die Abteilung Market Access. – Wir sprechen heute über den GLP-1-Agonisten Dulaglutid, und zwar bei zwei unterschiedlichen Patientenpopulationen: Die eine Population sind moderat bis schwer nierenkranke Typ-2-Diabetespatienten; die andere Population sind ebenfalls Typ-2-Patienten, nämlich solche, die ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Risiken haben.

Bevor ich jetzt aber auf diese Daten eingehe, möchte ich kurz erwähnen, dass wir die Daten unserer AWARD-4-Studie, für die wir in der Erstbewertung einen geringen Zusatznutzen anerkannt bekommen haben, mit der Stellungnahme nachgereicht haben. Wir waren davon ausgegangen, weil es keine Überschneidung der Altdaten aus dem Erstbeschluss mit den neuen Daten gibt, dass eine Einreichung nicht notwendig ist; das haben wir jetzt korrigiert und hoffen, dass damit dem Zusatznutzentransfer vom Erstbeschluss in den nun anstehenden Zweitbeschluss nichts mehr im Wege steht.

Kommen wir jetzt zu unseren neu eingereichten Daten. Ich beginne mit den Daten zu den Typ-2-Patienten, die eine moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung haben, also nierenkrank sind. Diese Patienten gelten bei den Diabetespatienten als schwer erkrankte Patienten. Für sie ist im weiteren Verlauf die Dialysepflichtigkeit das, was bei dem weiteren Erkrankungsverlauf leider für sie am Horizont steht. Darüber hinaus haben sie ein erhöhtes Hypoglykämierisiko. Insgesamt ist es eine sehr vulnerable Patientengruppe, für die alles getan werden sollte, damit die diabetische Grunderkrankung sehr gut eingestellt wird. Die Einstellung oder die Verminderung von Hypoglykämien stellt dabei einen sehr hohen Gewinn für diese Patientengruppe dar, denn die Sorgen, die man hat, wenn man Hypoglykämierisiken hat, sind nicht nur für die Patienten hoch, sondern auch für deren Angehörige.

In unserer AWARD-7-Studie haben wir insulinpflichtige Typ-2-Diabetespatienten untersucht, die eine moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung hatten. Wir konnten zeigen, dass in dieser vulnerablen Patientenpopulation die Hypoglykämierisiken deutlich heruntergingen. Dulaglutid in Kombination mit Insulin reduziert dabei schwere Hypoglykämien, nächtliche Hypoglykämien und symptomatische Hypoglykämien. Insbesondere die lebensbedrohlichen Hypoglykämien wie die schweren Hypoglykämien und die nächtlichen Hypoglykämien, die sehr häufig mit Koma, Bewusstlosigkeit und meist auch mit Krankenhauseinweisung einhergehen, konnten wir durch Dulaglutid verhindern. Die Ergebnisse sind durchaus sehr bedeutsam, denn bei den schweren Hypoglykämien war es uns gelungen, das Auftreten

komplett zu verhindern. In unserer Studie trat in der Kombination von Dulaglutid mit Insulin keine einzige schwere Hypoglykämie mehr auf. Die Anzahl der nächtlichen Hypoglykämie konnten wir mehr als halbieren.

Das heißt, für Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung bringen wir sehr patientenrelevante Vorteile nicht nur einerseits für die Patienten, die sich eben weniger sorgen müssen, wenn sie in einer Insulinbehandlung zusätzlich Dulaglutid haben, sondern andererseits auch für die Angehörigen, die natürlich in der Nacht dann nicht mehr das Ohr am Partner haben müssen, um zu hören, ob da noch alles in Ordnung ist.

Ich muss einen großen Schritt zurück; das Verträglichkeitsprofil habe ich vergessen. Das Verträglichkeitsprofil war in der Studie wie erwartet, wie es bei der Wirkstoffklasse bekannt ist und das auch als gut beherrschbar gilt. Es kamen keine weiteren Signale in der AWARD-7-Studie dazu. Die bisher fünfjährige Anwendungserfahrung, die wir mit Dulaglutid haben, zeigt ebenfalls, dass das Verträglichkeitsprofil sehr gut ist. Wenn ich das jetzt zusammenfasse, kann man für diese vulnerable Patientenpopulation, die in der Gruppe der Typ-2-Diabetespatienten als sehr krank gilt, einen beträchtlichen patientenrelevanten Vorteil nachweisen. Wir sehen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Gruppe als gerechtfertigt an.

Komme ich zu der zweiten großen Studie, die wir mit unserem Dossier eingereicht haben, die mit neuer Evidenz vorgestellt wurde, so sprechen wir hier über Typ-2-Patienten, die erhöhte kardiovaskuläre Risiken aufweisen. Diese haben wir in der REWIND-Studie untersucht. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die größte Herausforderung bei der Behandlung von Typ-2-Diabetespatienten. Sie gehen auch oft mit Krankenhauseinweisung, Reha, Arbeitsunfähigkeit und am Ende häufig auch Pflegebedürftigkeit der Typ-2-Diabetespatienten einher. Selbst gut eingestellte Patienten mit „nur“ kardiovaskulären Risiken, haben im Vergleich zu gesunden ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall und Tod. Haben Patienten bereits ein Ereignis wie Schlaganfall oder wie Herzinfarkt gehabt oder leiden an koronaren Herzerkrankungen oder Nierenfunktionseinschränkungen, steigt das Risiko um ein Vielfaches. Vereinfacht gesagt: Je mehr kardiokrank, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse. Oder umgedreht: Je weniger kardiokrank, desto unwahrscheinlicher ist das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wie Schlaganfall.

Das heißt: Will man in einer Gruppe mit einem nur erhöhten kardiovaskulären Risiko die Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen zeigen, so hat man sich dort einer sehr großen Herausforderung gestellt, und genau dies haben wir mit der REWIND-Studie getan. Wir haben uns da sehr hohe Ziele gesetzt, indem wir eben vornehmlich Patienten mit kardiovaskulären Risiken eingeschlossen haben. Die REWIND-Studie umfasste knapp 10.000 Patienten und ist mit 5,4 Jahren die längste kardiovaskuläre Outcome-Studie bei den GLP-1-Rezeptor-Agonisten. 70 Prozent, eben die Majorität dieser Patienten, wies nur ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf; das heißt, in dieser Gruppe war es durchaus nicht einfach, eine Vermeidung von kardiovaskulären Risiken zu zeigen.

Uns ist es gelungen, in dieser REWIND-Studie eine Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen zu zeigen; besonders hervor trat dies bei den Schlaganfällen. Wenn man sich daran erinnert, dass je weniger kardiokrank bedeutet, dass kardiovaskuläre Ereignisse desto unwahrscheinlicher auftreten, dann sind die Ergebnisse, die wir in der REWIND-Studie gezeigt haben, hervorragend und bedeutsam.

Über diese Ergebnisse hinaus konnten wir ebenfalls zeigen, dass wir mikrovaskuläre Ereignisse bei den Patienten reduzieren konnten. Dulaglutid war hier in der Lage, die Proteinurie, Nierenversagen und Dialysepflichtigkeit zu reduzieren, in Summe in einem Patientenkollektiv – das muss man dann noch mal hinten anhängen –, das sehr repräsentativ war, das gemäß den allgemeinen, zum jeweiligen Zeitpunkt aktuell gültigen Behandlungsoptionen behandelt worden war und dementsprechend dem Patientenkollektiv außerhalb der Studie sehr entsprochen hatte.

In der Summe zeigen wir also, dass Patienten, die nur kardiovaskuläre Risiken aufweisen, in unserer REWIND-Studie sehr stark von der Behandlung mit Dulaglutid profitieren konnten. Es wurden sowohl die kardiovaskulären und die makrovaskulären Ereignisse als auch die mikrovaskulären Ereignisse reduziert. Die Ergebnisse gehen weit über das hinaus, was wir bisher für kardiovaskuläre Outcome-Studien bei GLP-1-Agonisten gesehen haben. Deshalb sehen wir für unsere REWIND-Studie die Vorteile, die wir patientenrelevant zeigen konnten, im Sinne eines Belegs für einen beträchtlichen Zusatznutzen auch hier als relevant an.

In Summe haben wir also zwei Studien mit neuer Evidenz eingereicht, zum einen für nierenerkrankte Typ-2-Diabetespatienten und zum anderen für Patienten mit nur kardiovaskulären Risiken aus der REWIND-Studie. Wir sehen für beide Studien jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. Ich stelle fürs Protokoll fest, dass Herr Müller-Wieland seit 11:10 Uhr unser Gast ist und an der Anhörung teilnimmt; er sitzt bei Herrn Marx.

Ich hätte die erste Frage an die Kliniker. Es sind im Prinzip drei Fragestellungen, die sich auf die zuletzt von Frau Kretschmer angesprochene REWIND-Studie beziehen.

Erste Frage: Ist bei dem Patientenkollektiv mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, das in dieser Studie eingeschlossen ist, von Anhaltspunkten dafür auszugehen, dass bei Patienten mit einem HbA1c unter 7,5 Prozent eine Therapieeskalation mit Dulaglutid, wie sie in der Studie REWIND durchgeführt worden ist, nicht angezeigt gewesen wäre?

Zweite Frage. Kann man davon ausgehen, dass die Patienten im Kontrollarm der REWIND-Studie trotz der Nichtbehandlung mit Empagliflozin bzw. Liraglutid, die ja beide gemäß den Leitlinien ausdrücklich bei diesen Patienten empfohlen werden, dennoch leitlinienkonform und patientenindividuell adäquat therapiert worden sind?

Drittens eine allgemeine Frage: Wie werden die gezeigten Vorteile bei den nichttödlichen Schlaganfällen eingeschätzt? Sind diese Vorteile auf die bessere Blutdruckeinstellung der Patienten im Interventionsarm zurückzuführen, oder wie kann man das in irgendeiner Form herleiten?

Das geht an die Vertreter der Fachgesellschaften, danach hätte dann Frau Bickel das Wort. – Wer möchte? – Herr Professor Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Zur ersten Frage: Da wäre natürlich ein HbA1c-Ziel, das normnah ist und leitliniengerecht zwischen 6,5 und 7,5 Prozent liegt, das Therapieziel für das in die REWIND-Studie eingeschlossene Patientenkollektiv gewesen, wenn dieses Therapieziel ohne zusätzliche Hypoglykämiegefahr erreichbar ist. Die GLP-1-Rezeptor-Agonisten zeichnen sich ja gerade dadurch aus, dass sie kein intrinsisches Hypoglykämierisiko haben. Insofern

fand in der REWIND-Studie eine nach den modernen Leitlinien der amerikanischen, der europäischen und auch der deutschen Diabetes Gesellschaft leitliniengerechte Behandlung statt.

Die zweite Frage betrifft den Sachverhalt, ob für Dulaglutid hier Vorteile gegenüber einer anderen Behandlung, zum Beispiel mit Liraglutid oder mit Empagliflozin, vorliegen würden. Es gibt eine Studie, die einen Direktvergleich in einem normalen Patientenkollektiv ohne Anreicherung mit kardiovaskulären Risiken und Folgeerkrankungen zwischen Dulaglutid und Liraglutid vorgenommen hat. Hier ist aber die Fallzahl relativ klein, und das IQWiG kam richtig zu dem Schluss, dass diese Studie wenig geeignet ist, um hier einen Direktvergleich zu machen. Auf der anderen Seite ist es sehr wichtig, dass die Daten der Dulaglutid-Studie eben zeigen, anders als die Daten der entsprechenden LEADER-Studie bei Liraglutid, dass auch hier in einem Kollektiv, das kardiovaskulär noch nicht so fortgeschritten erkrankt ist wie dasjenige in der LEADER-Studie, ein positiver Effekt bezüglich der MACE-Endpunkte bei der breiter angelegten Studienpopulation gesehen wurde, eine Studie, die auch über einen längeren Zeitraum mit mehr Patienten durchgeführt wurde.

Bezüglich Empagliflozin ist zu sagen, dass die SGLT-2-Inhibitoren derzeit eine Einschränkung für eine Anwendung bei Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz haben; insofern ist hier für einen Teil des Studienkollektivs in der REWIND-Studie eine Therapie mit Empagliflozin als Alternative nicht möglich.

Zur dritten Frage, was die Schlaganfallhäufigkeit angeht: Auf der einen Seite ist hier möglicherweise die Reduktion des Blutdrucks mit entscheidend; auf der anderen Seite gibt es auch direkte Effekte an den Gefäßen, die durch GLP1-Rezeptor-Agonisten günstig beeinflusst werden und die das Schlaganfallrisiko zusätzlich gesenkt haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gallwitz. – Ergänzend Herr Marx.

Herr Prof. Dr. Marx (DGK): Vielen Dank. – Aus Sicht der Kardiologen zu Ihrer ersten Frage: Die Daten der Studie legen nahe, dass der Benefit der Therapie durch Dulaglutid vom HbA1c-Wert unabhängig ist. Das heißt, auch bei niedrigerem HbA1c-Wert zeigen die Analysen einen Benefit in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse.

In Bezug auf den Kontrollarm: Die Studie ist 2011 designt; zum damaligen Zeitpunkt hatten wir SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptor-Agonisten nicht in der Therapie. Hier zeigt sich ein klarer Benefit von Dulaglutid gegenüber den anderen Substanzen. Das, was Herr Professor Gallwitz eben gesagt hat, ist in der klinischen Praxis hochrelevant, weil wir unter einer GFR von 60 gegenwärtig SGLT-2-Inhibitoren, das Empagliflozin, nicht einsetzen dürfen.

In Bezug auf die nichttödlichen Schlaganfälle muss man sagen, dass der Effekt eher nicht vom Blutdruck abhängt. Die Blutdrucksenkung zwischen den Gruppen lag bei 1 mm/Hg, der Blutdruck bei Eingang war 138/70 oder etwas über siebzig, das heißt, in einem Bereich, in dem wir unsere Patienten eigentlich so therapieren würden. Der Benefit der Schlaganfallreduktion in anderen großen Studien ist dann erreicht worden, wenn der Blutdruck stärker gesenkt wurde, sodass davon auszugehen ist, dass dies Effekte sind, die weit über diese 1 mm/Hg Blutdrucksenkung hinausgehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Jetzt habe ich Frau Schloot von Lilly gesehen; ich vermute, sie hat sich dazu gemeldet. Ansonsten würde ich Frau Bickel und Herrn Kaiser für weitere Fragen das Wort erteilen. – Frau Schloot, zu diesem Komplex?

Frau Schloot (Lilly): Ich möchte gern zu der REWIND-Studie, zum Studienprotokoll etwas sagen. Bei der REWIND-Studie konnten die behandelnden Ärzte sowohl in dem Arm mit Dulaglutid als auch in dem Arm mit Placebo sowohl den Blutzucker als auch die kardiovaskulären Risikofaktoren mit dem behandeln, was ihnen zur Verfügung stand. Wir haben sehr schön gesehen, dass am Anfang keine Patienten SGLT-2-Hemmer bekommen haben, weil diese einfach noch gar nicht verfügbar waren und die Ergebnisse aus den entsprechenden Studien auch noch nicht vorhanden waren. Wir haben aber dann im Studienverlauf gesehen, dass die SGLT-2-Hemmer hinzugenommen werden konnten. Liraglutid war hingegen ausgeschlossen in der Therapie, weil wir ja Dulaglutid als Inkretin Mimetikum als Prüfmedikament darin hatten und da jetzt eine Abgrenzung brauchten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Ergänzung. – Jetzt habe ich Frau Bickel, Herrn Kaiser und Herrn Marx von der GKV. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe leider Herrn Professor Gallwitz' Ausführungen am Anfang nicht ganz verstehen können; ich weiß nicht, ob nur ich dieses technische Problem hatte. Ich möchte trotzdem noch mal auf den Ausgangs-HbA1c-Wert von 7,3 kommen. Das ist im Vergleich zu den anderen Endpunktstudien, die wir bislang gesehen haben, bei denen der Ausgangs-HbA1c-Wert bei 8,5 oder 8,0 lag, schon deutlich niedriger. Es ist so: Ja, Dulaglutid hat kein erhöhtes Hypoglykämierisiko, aber es waren ja Begleittherapien erlaubt, unter anderem natürlich auch Sulfonylharnstoffe. Die Betrachtung des Vergleichsarms zeigt, dass vermehrt dann auch Sulfonylharnstoffe als Anpassung der Therapie gegeben wurden.

Weil ich Sie auch am Anfang nicht richtig verstanden habe, würde ich gern noch mal nachfragen. Ist ein Ausgangs-HbA1c-Wert von 7,3 bei kardiovaskulärer Vorerkrankung bzw. bei Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen etwas, was Sie dann noch straff einstellen würden, indem Sie noch weiter den Blutzucker senken würden, wenn eigentlich klar ist, dass im Vergleichsarm auch Sulfonylharnstoffe gegeben werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wir haben Herrn Gallwitz eben hier sehr gut verstanden; ich weiß nicht, wie es bei den anderen war.

Zur Beantwortung hatte sich jetzt, wenn ich das richtig sehe, Herr Müller-Wieland gemeldet, dann vielleicht noch ergänzend Herr Gallwitz. – Herr Müller-Wieland, bitte.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Vielen Dank, Herr Hecken. – Sowohl zu Frau Bickel wie in einer kurzen Ergänzung zu den drei Punkten: Das Einschlusskriterium vom Design her war ja nicht, Patienten oder eine Subgruppe mit diesem HbA1c zu definieren, sondern es wurden Patienten mit einem HbA1c < 9,5 Prozent eingeschlossen. Die Studie ergab dann, dass im Mittel der HbA1c bei 7,3 lag. Das heißt, diese Studie hat bei uns in der medizinischen Diskussion dazu geführt, dass bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, wie Sie richtig sagen, trotz einem HbA1c von < 7,5 die Gabe eines GLP-1-Rezeptor-Agonisten – in Klammern, HbA1c-unabhängig – bei dieser Risikogruppe empfohlen werden sollte. So ist das Update der Europäischen Gesellschaft für Diabetologie, der amerikanischen Diabetes-Gesellschaft und auch initial bei der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie jetzt

aufgenommen worden; so interpretieren wir die Daten. Insofern: Ja, Frau Bickel, nach dieser Studie würden wir sagen. bei dieser Hochrisikogruppe würden wir trotz HbA1c von 7,3 eine Therapie empfehlen.

Zum zweiten Punkt, kurz zum Standard of Care: Auch diese Studie war im Gegensatz zu den anderen GLP-1-Rezeptor-Agonisten-Studien nicht nur lange geplant, sondern vor allem als ein Clinical Trial, event-getrieben. Das heißt, GLP-1-Agonisten, die damals zur Verfügung standen, waren ausgeschlossen; zu Empagliflozin ist gerade Stellung genommen worden.

Zum Schlaganfall folgende Ergänzung: Eine große Metaanalyse an mehr als zehn sehr großen Zentren hat sehr schön gezeigt, dass eine relative Risikoreduktion für den Schlaganfall im Mittel eine systolische Senkung um circa 10 mm/Hg bei Patienten mit Diabetes mellitus benötigt. Das heißt, eine Differenz von im Mittel 1,7 kann nicht allein die relative Risikoreduktion von 24 Prozent, wie sie beobachtet worden ist, erklären. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Müller-Wieland. – Jetzt sehe ich Frau Schloot, dazu ergänzend, und dann Frau Bickel dazu. – Frau Schloot, bitte.

Frau Schloot (Lilly): Ich wollte noch mal auf den niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wert eingehen. Es ist eigentlich gerade das Besondere an der Studie, worauf wir auch stolz sind, dass, obwohl diese Werte am Anfang so niedrig waren, wir trotzdem einen schützenden Effekt von Dulaglutid zeigen konnten. Wenn man sich die Leitlinien anschaut, heißt es da auch nicht: Wenn Sie im Therapiekorridor angekommen sind – HbA1c von 6,5 bis 7,5 –, dann hören Sie bitte auf zu therapieren. Die Empfehlung ist ja, einen unzureichend eingestellten Diabetes, bei dem also neben dem HbA1c noch andere Sachen dabei sind, besser einzustellen. Das konnten wir mit der REWIND-Studie recht schön zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Schloot, für diese Ergänzung. – Frau Bickel dazu, dann Herr Kaiser und Herr Marx vom GKV.

Frau Bickel: Genau dazu habe ich eine Frage. Es ist ja trotzdem auffallend, dass die Ausgangs-HbA1c-Werte der anderen Studien, seien es LEADER, EMPA-REG oder SUSTAIN, anders waren. Haben Sie denn jetzt gezielt solche Patienten eingeschlossen? Ich habe nur gesehen, als Kriterium der Studie war ein HbA1c-Wert < 9,5 Prozent gefordert. Haben Sie keine untere Grenze für den HbA1c-Wert festgelegt? Eigentlich müsste es doch auch Ihr Interesse gewesen sein, größere Effekte zu zeigen. Ich meine, Sie haben jetzt gerade vom relativen Risiko gesprochen; aber wenn ich mir die absoluten Zahlen ansehe, dann liegt das ja, was den nichttödlichen Schlaganfall angeht, noch unter 1 Prozent Verminderung. Das sind nun nicht solche großartigen Ergebnisse, angesichts derer ich sagen würde, das würde jetzt das Ganze in so einem extrem guten Licht erscheinen lassen; so hoch ist die absolute Risikoreduktion auch nicht. Aber trotzdem noch mal die Frage: Haben Sie keinen unteren Wert der HbA1c-Wertgrenze gewählt, oder wollten Sie bewusst ein solches Design wählen, dass ein so niedriger Ausgangswert zustande kommt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Frau Schloot, bitte.

Frau Schloot (Lilly): Das stimmt; unser HbA1c-Einschlusskriterium orientierte sich nur an der oberen Grenze. Das ist durchaus sinnvoll, weil man in dem Moment, da man ein Typ-2-Diabetes hat, nachdenken muss, ob man den Diabetes besser einstellen kann, unabhängig

vom HbA1c. Wir haben nicht, als wir ursprünglich ausgerechnet und überlegt haben, gedacht: Landen wir jetzt bei einem HbA1c-Wert von 7,2 oder 7,5 Prozent im Durchschnitt? Das war nicht das Ausschlaggebende. Aber wir haben gesagt: Alle, die einen schlecht eingestellten Diabetes Typ 2 oder einen Typ-3-Diabetes haben, wo man noch etwas „reißen“ oder verbessern kann, möchten wir gerne einschließen. – Das war zu dem ersten Punkt bezüglich HbA1c.

Zu dem zweiten Punkt, den Sie angesprochen haben, dass die absolute Risikoreduktion beim Schlaganfall eher gering sei, möchte ich noch einmal betonen, dass wir für den kombinierten Endpunkt – das ist Schlaganfall, Herzinfarkt, tödlich, nichttödlich – bei insgesamt 9.901 Patienten zeigen konnten, dass Dulaglutid hier wirklich eine statistisch signifikante Verbesserung bringt. Wenn man sich diesen kombinierten Endpunkt anschaut, so ist er durchaus mit EMPA-REG-Outcome, mit LEADER, mit anderen Studien vergleichbar, sodass er also durchaus im relevanten Bereich liegt. Wenn man sich überlegt, dass bei den Schlaganfällen, vor allem auch denjenigen Schlaganfällen, die mit Residuen einhergehen, wo die Patienten auch im Nachgang wirklich Probleme haben, so ist es, glaube ich, eine wichtige Erkenntnis, dass da effektiv Fälle verhindert werden konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung. – Noch mal der Hinweis: Wer das Wort haben möchte, melde sich bitte per X im Chat. – Jetzt habe ich Herrn Kaiser und dann Herrn Marx vom GKV-SV.

Herr Dr. Kaiser: Herr Hecken, vielen Dank für das Wort. – Ich möchte mich jetzt gern zu der REWIND-Studie und insbesondere zu den Punkten äußern, die jetzt gerade angesprochen worden sind.

Ich fange mit der HbA1c-Senkung an. Das ist ja nicht die erste kardiovaskuläre Endpunktstudie, die wir hier besprechen. Wir haben in den letzten Jahren immer wieder die Diskussion gehabt, aus zwei Gründen. Das eine war: Ist das eigentlich ein eher niedriger oder eher hoher HbA1c-Wert, das heißt, zeigt das eine Eskalation, ja oder nein? Da hatten wir Unterschiede zum Beispiel zwischen der Sitagliptin-Studie, der TECOS-Studie, wobei der HbA1c-Ausgangswert im Mittel etwa in dem Bereich lag, wo er in dieser Studie liegt. In den letzten Studien, die wir hier besprochen haben, lag der HbA1c-Wert, so wie Frau Bickel eben beschrieben hat, eher deutlich oberhalb von 8, also bei 8,2, 8,4, 8,5 im Mittel. Die Diskussion, die damals geführt wurde, war, weil man in der Vergleichsgruppe trotz dieses relativ hohen HbA1c-Ausgangswerts von 8,2 keine wesentliche Senkung gesehen hat, ob eigentlich eine adäquate blutzuckersenkende Behandlung durchgeführt worden ist. Das ist in den Studien so freigegeben worden: nach lokalen Leitlinien, nach lokalen Gegebenheiten, ohne tatsächlichen Algorithmus. Das war etwa der Diskussionspunkt, der da entstanden ist.

Wenn ich auf die mündliche Anhörung von Semaglutid zurückschaue, was ja noch nicht so lange her ist – ungefähr ein Jahr –, dann war die Aussage aus den Fachgesellschaften dort ganz eindeutig, nämlich: Das, was wir hier als Therapieziel sehen, nämlich zwischen 7,5 und 8 Prozent, was im Vergleichsarm gemacht wurde – ich spreche jetzt vom Vergleichsarm –, ist eigentlich etwas, was wir als Fachgesellschaften, was die europäischen Fachgesellschaften genau bei diesen Patienten als relevant ansehen würden. Das heißt, wir haben hier durchaus die Situation, dass wir bei einer Patientenklientel ganz unterschiedliche Vorgehensweisen zu konstatieren haben. Das heißt, in der einen Studien wird argumentiert, es sei kein Problem, dass in der Vergleichsgruppe gesenkt wurde, und bei dieser Studie wird gesagt, ja, es sei

sinnvoll, dass gesenkt wurde, weil dies das eigentliche Therapieziel sei, das man hier insgesamt verfolgen. – Das ist erst mal nur ein Unterschied, den ich hier feststellen möchte.

Man kann aus dieser Studie jetzt eine Schlussfolgerung ziehen, wie Herr Müller-Wieland beschrieben hat, man solle nochmals darüber nachdenken in einer Kombination mit GLP-1. Aber das ändert zunächst einmal nichts daran, dass man sich in der Vergleichstherapie fragen muss, ob hier eine sinnvolle Behandlung durchgeführt worden ist, und zwar auf zwei Ebenen. Das eine ist: Hätte man es in den Studien, in denen der hohe HbA1c-Wert war, nicht senken sollen? Der andere Aspekt bezieht sich auf die Studien, wo wie in dieser Studie der niedrige HbA1c ist: Ist das nicht eigentlich etwas, wo man das genau bei dieser Patientengruppe mit den Medikamenten, die außerhalb von Dulaglutid zur Verfügung stehen, eigentlich nicht machen würde? Also, da sehe ich einen Widerspruch zwischen den Argumentationen.

Wir sind ja auch in den Anhörungen durchaus damit konfrontiert, oder ich sage es so: Vorgestellt worden sind auch sogenannte Mediationsanalysen. Man kann darüber streiten, ob diese Mediationsanalysen sehr aussagekräftig sind oder nicht. Letztendlich sind sie aber als Argument angeführt worden, um zu sagen, dass die Unterschiede, die man bei kardiovaskulären Endpunkten in solchen Studien gesehen hat, im Wesentlichen eben gerade nicht durch HbA1c- oder Blutdruckunterschiede bedingt sind.

Auch zu dieser Studie gibt es jetzt eine Mediationsanalyse. Diese Analyse zeigt, dass der Effekt zu den Schlaganfällen im Wesentlichen durch den HbA1c-Unterschied bedingt ist, zum kleineren Teil durch die Blutdrucksenkung. Wenn man sich diese Ergebnisse der Mediationsanalyse und den Effekt des HbA1c anschaut, wäre das Ergebnis zu den Schlaganfällen eben nicht mehr statistisch signifikant. Damit will ich nicht sagen, dass das eine abschließende Erklärung ist. Damit will ich nur darauf aufmerksam machen, dass es hier einen Unterschied in der Argumentation gibt – einmal sind dieser Ausgangswert und die Nichtsenkung relevant, und ein anderes Mal ist es weniger relevant – und dass man, wenn man argumentiert, Mediationsanalysen könnten Dinge erklären oder auch nicht erklären, in dieser Weise natürlich konsistent über entsprechende Studien hinweg argumentieren sollte. Also, hier zeigt sich ganz deutlich, dass der HbA1c-Unterschied offenbar eine wesentliche Auswirkung hatte.

Vielleicht noch eine kurze abschließende Anmerkung zu dem Thema Empagliflozin: Uns ist natürlich auch bewusst, dass die Studie früher gestartet ist; aber letztendlich geht es ja um die Frage, ob die Studie heute eine Aussagekraft hat, ja oder nein. Ich glaube, dass das Argument mit der Niereninsuffizienz, das gebracht worden ist, nur ein eingeschränkt relevantes Argument ist, weil nur der kleinste Teil der Patienten hier tatsächlich eine Niereninsuffizienz, eine eingeschränkte Nierenfunktion hatte, die den Einsatz von Empagliflozin nicht erlaubt hätte. Das ist ein valides Argument; es trifft aber hier nur auf wenige Patienten in der Studie zu, etwa auf 20 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Dazu jetzt Frau Professor Kretschmer und Frau Ihle.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Herr Kaiser, Sie haben jetzt gerade drei verschiedene Punkte angesprochen. Ich fasse sie noch einmal zusammen und sage vielleicht auch noch einen leitenden Satz dazu. Ich glaube, das mit den Studien hatten wir gerade schon häufiger diskutiert.

Ich halte es für wichtig, noch einmal darauf hinzuweisen, dass Folgendes ja gerade der Unterschied der REWIND-Studie zu den vielen anderen Studien ist, die wir bei den GLP-1-Agonisten haben, wenn wir sie jetzt einmal vergleichen: In unserer Studie hatten 70 Prozent der Patienten nur kardiovaskuläre Risiken, waren also – die Kliniker mögen es mir verzeihen – relativ gesunde Diabetiker. In den anderen Studien war es genau umgedreht. Da waren 70 bis 80 Prozent, die Majorität der Patienten, die Kränkeren, Patienten, die bereits kardiovaskuläre Ereignisse hatten. Sie hatten also schon mal einen Schlaganfall, sie haben kardiovaskuläre Erkrankungen wie Niereninsuffizienz, oder aber bei ihnen liegen koronare Herzerkrankungen vor. Ich glaube also, daraus kommt dieser Unterschied, dass in dieser Gruppe natürlich eine normnahe Blutzuckersenkung nicht angezeigt ist, währenddessen sie bei uns in der Gruppe ja nicht schadhaf ist, sondern auch nach Leitlinien durchaus ein Ziel darstellt, wenn man sich die Gesamtkonstitution des Patienten anschaut. Das müssen wir klar haben an der Stelle: REWIND unterscheidet sich in der Patientenpopulation, und deshalb sind auch die Therapieziele möglicherweise deutlich anders, als das in den anderen Studien der Fall ist. – Das zum Allgemeinen.

Dann würde ich gerne an Frau Ihle weitergeben, die sich auch noch einmal zu der Mediationsanalyse äußern möchte, und an Frau Schloot, die zu Empagliflozin noch etwas ergänzen möchte.

Frau Ihle (Lilly): Ich möchte zunächst nochmals auf die Relevanz eingehen. Wir hatten vorhin etwas zum nichttödlichen Schlaganfall gehört und dass der Effekt nicht so groß ist; das würde ich auf jeden Fall verneinen. Also, wir haben hier einen deutlichen Effekt im Schlaganfall, ein Hazard Ratio von 0,76, und wir haben uns, wie bereits gesagt, in der Studie ein hohes Ziel gesetzt, nämlich diesen Vorteil nicht nur in einer Hochrisikogruppe zu zeigen, sondern auch bei Patienten mit nur kardiovaskulären Risikofaktoren. Das ist uns gelungen, und nicht nur das: Wir haben auch gezeigt, dass dieser Effekt in den Gruppen mit respektiver ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung konsistent ist und auch in verschiedenen HbA1c-Gruppen, unter 7,5 und unter 7,2, konsistent ist.

Außerdem möchte ich gern auf die Therapieeskalation eingehen. Wie meine Kollegin bereits gesagt hat, waren die Ärzte angehalten, die Therapie zu optimieren. Sie wurden auch quartalsweise mit Newsletter daran erinnert, dass sie gemäß den aktuellen Leitlinien therapieren sollen. Also, man hat hier viele Bemühungen unternommen, um eine wichtige Therapieeskalation zu erzielen, und das haben wir auch gesehen: Im Placeboarm wurde mehr eskaliert. Gucken wir uns die antidiabetische Therapie an, so wurde da 15 Prozent mehr eskaliert, im Placeboarm wie im Dulaglutid-Arm, und letztendlich ist das entscheidend.

Die Frage ist: Können wir mit der Zugabe von Dulaglutid auf Standard of Care einen Effekt erzielen? Darauf können wir sagen: Ja. Entscheidend ist: Wurde in beiden Armen gleichermaßen therapiert und eskaliert? Dem ist so; das können wir auf jeden Fall bestätigen. Ohne Frage entsteht ein gewisser Teil des Effektes auch durch HbA1c-Reduktion – das ist ja auch ein Ziel von Dulaglutid –; aber entscheidend ist, dass beide Arme gleichermaßen behandelt worden sind und die Zugabe von Dulaglutid dazu geführt hat, dass Events verhindert worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ihle. – Frau Schloot noch mal.

Frau Schloot (Lilly): Ich will noch mal auf zwei Punkte kurz eingehen. Zum einen haben Sie Empagliflozin angesprochen. Ich glaube, wir vergleichen uns hier gar nicht mit Empagliflozin; vielleicht habe ich Sie da auch missverstanden. Ich glaube, das steht gar nicht zur Debatte.

Der andere Punkt, auf den ich auch noch eingehen wollte: Sie hatten sich noch einmal sehr stark auf die Diskussion mit dem HbA1c bezogen, die natürlich in dem Moment relevant war, von früher kommend, als sich bei der Diabetesbehandlung sozusagen alles auf den HbA1c fokussiert und man auch die Assoziation von HbA1c mit kardiovaskulärem Risiko verknüpft hat. Da ist möglicherweise jetzt ein Umdenken angesagt, weil wir eben zeigen: Trotz niedrigem HbA1c – die Mediationsanalysen haben Sie auch angesprochen –, obwohl das HbA1c niedrig ist, finden wir mit den neuen Behandlungsoptionen, in dem Fall jetzt Dulaglutid, einen Effekt über das HbA1c hinaus. In der Fachinfo und auch in dem, was die EMA gesagt hat, steht jetzt auch nicht mehr drin, Dulaglutid sei angezeigt zur Blutzuckerverbesserung, sondern es steht drin, Dulaglutid sei angezeigt bei der unzureichenden Diabeteseinstellung. Das heißt, auch da ist es wieder einfach ein breiteres Paket. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schloot. – Jetzt habe ich Herrn Müller-Wieland und Herrn Kaiser, beide dazu. – Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich wollte nur auf zwei Punkte zu den Argumenten von Herrn Kaiser eingehen, die aber well taken sind. In Bezug auf die Komplexität im Vergleich zwischen anderen GLP-1-Rezeptor-Agonisten und in dieser Studie will ich noch einmal darlegen und betonen, auch für die Rolle des Standard of Care, dass bei einer von einer Nichtunterlegenheitshypothese getriebenen Sicherheitsstudie, wie wir das bei den letzten GLP-1-Rezeptor-Agonisten gesehen haben, natürlich der Standard of Care in einer anderen Rolle ist, weil es möglichst gleichsinnig verändert werden soll.

REWIND war 2011 – damit zu Ihrem Hauptargument – einzig und bisher primär eine Wirksamkeitsstudie. Das heißt, sehr klar ist 2011 die fachwissenschaftliche Frage gestellt worden: Führt die Gabe von GLP-1-Rezeptor-Agonisten, in diesem Falle von Dulaglutid, bei Patienten mit einem HbA1c < 9,5 zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos? So ist das Design. Insofern ist es etwas anderes als eine primäre Sicherheitsstudie. Das wollte ich nur noch mal ergänzen, einfach wegen der Komplexität.

Wenn bei dieser Wirksamkeitsanalyse in Mediationsanalysen – Herr Kaiser, den Disput über den Stellenwert der Mediationsanalyse wollen wir jetzt nicht vertiefen – eine HbA1c-Senkung potenziell, hypothetisch mit aufgenommen wird, dann stellt sich die Frage: Kann man diese HbA1c-Senkung analog schließen zu einer potenziellen Veränderung im Standard of Care? Wenn man das macht und auch alle anderen Studien sieht, bei denen wir das nicht beobachtet haben, dann könnte man überhaupt nur, wenn man das möchte, zu der Hypothese kommen, dass GLP-1-Rezeptor-Agonisten, Glutide, zumindest einen Teil der Risikoreduktion durch eine HbA1c-Senkung bewirken, aber eben durch einen GLP1-Rezeptor-Agonisten. Man kann es nicht in Bezug auf andere Interventionen generalisieren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Müller-Wieland. – Dann haben wir jetzt Herrn Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht zu dem letzten Punkt, den Herr Müller-Wieland gemacht hat. Da haben Sie natürlich völlig recht, dass man das nicht sofort generalisieren kann. Wir haben hier

schlicht und einfach nur – aber das „nur“ jetzt sozusagen noch ein bisschen eingeschränkt – ein Interpretationsproblem, weil wir eben nicht ähnliche HbA1c-Werte erreicht haben. Das ist hier jetzt das Problem, und das ist ja auch das Problem, das wir in den anderen Studien haben.

Vielleicht noch mal kurz zu den Aussagen eben von Lilly, das seien ja alles andere Studien mit Patienten gewesen, die eine kardiovaskuläre Vorerkrankung hatten: Die Dapagliflozin-Studie war zum Beispiel eine ganz andere. Sie hat auch ganz wesentlich nicht kardiovaskulär Vorerkrankte, sondern Patienten mit Risikofaktoren eingeschlossen, und auch die anderen Studien hatten mehr oder weniger Mischkollektive. Also, insofern ist dieses Argument, glaube ich, nicht statthaft.

Letztendlich stehen wir vor dem Problem, dass wir das eigentlich nicht abschließend klären können. Wir wissen nicht, ob das ein substanzspezifischer Effekt von Dulaglutid ist, und wir wissen nicht, ob bei einer anderen Behandlung in der Vergleichsgruppe, die ein ähnliches HbA1c-Ziel erreicht hätte, wenn man denn davon ausgegangen ist, dass diese Patienten eine stärkere Blutzuckersenkung hätten haben sollen, also das zu erreichen, wie es unter Dulaglutid geschafft wurde, das Ergebnis gleich wäre oder nicht: alles Spekulation, wissen wir nicht, können wir nicht sagen. Wir wissen nur, dass in dieser Situation bei der Zugabe von Dulaglutid – mit resultierenden unterschiedlichen HbA1c-Werten deutlich, mit unterschiedlicher Blutdrucksenkung nicht so deutlich – eben dieser Unterschied in den Schlaganfällen gekommen ist. Ich glaube, dass der Unterschied bei den Schlaganfällen auch unstrittig ist. Die Frage ist an der Stelle schlicht und einfach die der Interpretation.

Ich habe eine abschließende Anmerkung zu den Schlaganfällen mit Residuen. Dazu haben Sie von der Firma Lilly auch eine entsprechende Analyse vorgelegt. Die Interpretation, dass Schlaganfälle, die für die Patienten zu Behinderungen führen, reduziert werden, ist aus dieser Analyse nicht ableitbar. Warum? Unter Residuen werden in dieser Analyse entweder genau solche Schlaganfälle mit Behinderungsfolge oder Todesfälle verstanden. Damit will ich gar nicht sagen, damit mir hier nicht das Wort im Mund herumgedreht wird, ich fände Todesfälle unter Schlaganfällen nicht relevant, sondern natürlich sind sie relevant. Aber bei der Anzahl der Schlaganfälle, die Patienten überleben, zeigt sich kein Unterschied in dem Behinderungsgrad. Der Unterschied, der in dieser Analyse gesehen wird, ist durch den deutlichen numerischen Unterschied zugunsten von Dulaglutid bei den tödlichen Schlaganfällen zu sehen. Also, das muss man nur für die Interpretation der Schlaganfallergebnisse wissen. Insgesamt werden Schlaganfälle in der Kategorie nichttödlich und in der gleichen Tendenz auch in der Kategorie tödlich reduziert. Die resultierende Behinderung ist aber bei den Überlebenden mehr oder weniger identisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Dazu Frau Professor Kretschmer, dann Herr Marx mit seiner Frage. – Bitte schön, Frau Professor Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Nur ganz kurz ergänzend. Ich hatte auch gesagt: Die REWIND-Studie unterscheidet sich im Vergleich zu den GLP-1-Studien. Wir hatten nicht von den SGLT-2-Studien geredet. Ich glaube, das ist auch in dem Zusammenhang erst einmal fair. Wir vergleichen uns da nicht mit den SGLT-2-Inhibitoren. – Das war es schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kretschmer. – Herr Marx, GKV-SV.

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage an die Kliniker, und zwar zum Themenbereich der Blutdruckeinstellung in der Studie. Die aktuellen Empfehlungen von ESC und ESH raten für die Patienten mit retrovaskulärem Risiko eine Blutdruckeinstellung von unter 130 mm/Hintergrund an. Wie bewerten Sie denn vor diesem Hintergrund die erfolgte Blutdruckeinstellung in der REWIND-Studie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Marx.

Herr Prof. Dr. Marx (DGK): Da muss man sagen: Es ist richtig, was Sie sagen. In den neuen Leitlinien sehen wir das vor. Zum damaligen Zeitpunkt, 2011, als die Studie begonnen hat, war die Blutdrucksenkung eher unter 140. Insgesamt muss man sagen: Das Entscheidende dabei ist nicht der absolute Wert, in dem wir uns bewegen, sondern die Tatsache, dass der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nur etwas mehr als 1 mm/Hg ist. Das ist von allem, was wir wissen, nicht suffizient, um einen derartigen Benefit in der Reduktion von Schlaganfällen zu sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Jetzt wieder Herr Marx; Marx gegen Marx.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Dazu habe ich noch eine Rückfrage. Ich habe jetzt aber nicht bezüglich des absoluten Unterschiedes gefragt, sondern danach, wie Sie das Vorgehen bewerten, wie die Blutdrucktherapie in der Studie durchgeführt wurde, weil es doch einen Widerspruch zu den von ihnen aufgestellten Empfehlungen gibt. Wie sehen Sie das denn?

Herr Prof. Dr. Marx (DGK): Ich glaube, einen Widerspruch gibt es nicht. Wenn ich Ihre Frage richtig verstehe, fragen Sie, ob dann, wenn alle bei 128 gewesen wären, ein ähnlicher Benefit bestanden hätte. Das kann man daraus nicht sagen. Aus dem klinischen Alltag muss man ganz klar sagen: Wenn ein Patient mit Diabetes mit solchen Blutdruckwerten, wie sie hier in Baseline vorliegen, kommt, dann entspricht das der Versorgungsrealität, und dann ist es ein Benefit, den man da sieht, ganz klar, unabhängig von dem Blutdruck. Aber dieser 138er-Wert ist im klinischen Alltag ein Wert, den wir prinzipiell schon einmal als gut ansehen, immer mit dem Ziel, noch etwas weiter zu reduzieren. Aber ich glaube, es ist hypothetisch, zu fragen, wie sich ein niedriger Baselinewert in den Ergebnissen niedergeschlagen hätte. Im klinischen Alltag ist das ein Wert, bei dem man sagt – da werden, glaube ich, die anderen Kliniker zustimmen –, okay, der ist schon mal ganz gut eingestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Herr Kaiser dazu.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe eine Frage dazu an den pharmazeutischen Unternehmer, weil ich das nicht vor Augen habe. Herr Marx hatte gerade angegeben – also der zweite Herr Marx, nicht der Herr Marx von der GKV, sondern der Kardiologie-Marx – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der habilitierte Herr Marx.

Herr Dr. Kaiser: Der habilitierte Herr Marx; von dem anderen weiß ich es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da fragen wir gleich mal.

Herr Dr. Kaiser: Sie hatten ja angegeben, dass das ein Wert ist, bei dem man in der Praxis sagt, es ist eigentlich ganz gut, das zu erreichen. Nur müssen wir hier konstatieren: Das ist ein Mittelwert. Das heißt, wir haben hier also einerseits Patientinnen und Patienten, bei denen man sagen würde, alles wunderbar, aber andererseits eben auch Patientinnen und Patienten, und dies möglicherweise nicht in kleinem Umfang, bei denen man sagt: Da gibt es noch einen Eskalationsbedarf. Deswegen meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wie sind die Ereignisraten bezüglich des Schlaganfalles für Patientinnen und Patienten mit einem systolischen Ausgangswert unter 140 respektive über 140?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Kaiser. – Frau Schloot, bitte.

Frau Schloot (Lilly): Ich versuche gerade, ob wir jetzt hier auf die Schnelle Analysen abrufen können. Ich glaube – ich gucke zur Statistikerin –, das müssen wir heraussuchen.

Ich möchte nur noch einmal Folgendes betonen: Im Kontrollarm und im Dulaglutid-Arm wurden die behandelnden Ärzte jeweils aufgerufen und auch regelmäßig daran erinnert, eben nicht nur den Blutzucker, sondern auch den Blutdruck leitliniengemäß und patientenindividuell einzustellen. Da hat man also dem, was in dem Moment zeitgemäß war, dem, was empfohlen wurde, Rechnung zu tragen versucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Schloot. – Herr Kaiser, noch mal?

Herr Dr. Kaiser: Ja, ganz kurz nur. – Ich bin jetzt selber auch darauf gestoßen, nicht in Ihrem Dossier, sondern in dieser Analyse der Explorativen zu den Schlaganfällen. Dort haben Sie Subgruppenanalysen gemacht, anhand derer sich zeigt, dass der Großteil in der Vergleichsgruppe eben gerade in genau diesem Stratum über 140 Ausgangswert aufgetreten ist. Das nenne ich einfach nur als einen Punkt. Es ist nicht das Entscheidende, zu sagen, na ja, im Mittel ist das alles gut, sondern die entscheidende Frage ist: Wie wurden diejenigen behandelt, bei denen man davon ausgehen müsste, dass sie noch einen Eskalationsbedarf haben? Also, der wesentliche Unterschied entsteht in dem Stratum > 140.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Kaiser. – Frau Professor Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich gucke hier gerade noch mal. – Herr Kaiser, können Sie uns vielleicht helfen, wo Sie das gefunden haben? Hier ist gerade hektisches Suchen angesagt.

Herr Dr. Kaiser: Das macht nichts. – Das ist die *Lancet*-Publikation von Gerstein, diese explorative Analyse zu den Schlaganfällen in der REWIND-Studie, woraus Sie in Ihrer Stellungnahme auch die Aussage zu den Residuen getroffen haben. Da gibt es Subgruppenanalysen zu den Schlaganfällen.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Es wird geblättert; Moment.

Herr Dr. Kaiser: Seite 113.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Und auch die Statistik sucht gerade noch. – Ich würde sagen, wir gucken mal, ob wir etwas finden, würden die Frage zurückstellen und kommen noch mal darauf zurück. Ich mache mir einen dicken Verweis darauf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Bickel, bitte.

(Frau Ihle [Lilly]: Ich habe es jetzt gefunden!)

– Ja, okay.

(Frau Prof. Dr. Kretschmer [Lilly]: Sorry!)

Frau Ihle (Lilly): Als Information erst einmal kurz vorab: Wir haben sehr viele verschiedene Subgruppenanalysen durchgeführt, und das war jetzt eine post-hoc vorgenommene explorative Subgruppenanalyse. Sie bezog sich auf den systolischen Blutdruck zu Baseline, und zwar < 120, 120 bis 140 und dann > 140. Hier wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt; der Interaktions-p-Wert ist nicht signifikant. Deswegen kann man hierbei nicht von einer Effektmodifikation ausgehen. Das ist es, wie man Subgruppenanalysen interpretiert. Der p-Wert ist eben über 0,05.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, kommentierend?

Herr Dr. Kaiser: Das kann ich gerne kommentieren: Das entsteht möglicherweise dadurch, dass Sie hier drei Strata gebildet haben, nämlich noch eins mit < 120, wo praktisch keine Ereignisse aufgetreten sind. Sie müssen bei dem Interaktionstest bei den wesentlichen Ereignissen hier natürlich auch an die Power denken. Das ist kein Nachweis, Sie haben völlig recht, aber wenn Sie auf die Daten selber gucken, so ist der numerische Unterschied, den Sie im Schlaganfall sehen, praktisch ausschließlich von dem Ausgangswert über 140 bedingt. Zu der Interpretation von Subgruppenanalysen gehört auch, dass man sich der Power des Interaktionstests bewusst ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Jetzt Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage: Aber es handelt sich hierbei schon um eine doppelblinde Studie, das heißt, die Medikation der Blutdrucksenkung sollte den Leitlinien entsprechen? Das heißt, man muss davon ausgehen, dass Sie das dann in beiden Armen gleich gemacht haben. Das ist ja eine ziemlich große Studie. Da bitte ich noch mal um die Bestätigung, dass es sich um eine doppelblinde Studie handelt. – Frau Kretschmer hat Ja geschrieben; okay. Das war mein Kommentar dazu.

Aber ich habe eine weitere Frage, und zwar noch einmal an die Kliniker: Gehen Sie von einem Gruppeneffekt der GLP-1-Analoga aus, oder sehen Sie substanzspezifische Unterschiede?

Eine weitere Frage an die Kliniker bezieht sich darauf, wie Sie das Risiko einer diabetischen Retinopathie bei der Behandlung von GLP-1-Analoga bewerten. Uns ist das schon einmal aufgefallen, meines Erachtens bei Semaglutid. Da gab es eben auch einen Hinweis, dass diabetische Retinopathien häufiger auftraten. Hier ist es ja zumindest nicht statistisch signifikant der Fall; aber trotzdem würde ich gern noch einmal Ihre klinische Einschätzung dazu wissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Dann fragen wir zunächst mal laut Frau Professor Kretschmer, damit das Ja auch vertont wiederholt wird: Ist es so, wie Sie es geschrieben haben, ja?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ja, ich sage es auch noch mal vertont, klar und deutlich: Ja, es ist, wie von Frau Bickel erwähnt, eine doppelblinde Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich als ersten Kliniker, der die zweite Frage von Frau Bickel adressiert bekam, Herrn Professor Gallwitz. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Die einzelnen GLP-1-Rezeptor-Agonisten sind unterschiedliche Moleküle, die auch ganz unterschiedliche pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften haben. Insofern ist es nicht ganz einfach, hier von einem Substanzgruppeneffekt zu sprechen. Das sieht man ja auch an Studienergebnissen zu einzelnen kardiovaskulären Sicherheitsstudien, jetzt auch einmal unabhängig vom Studiendesign und unabhängig in anderen klinischen Studien von Stoffwechselwirkungen auf den HbA1c oder auf den Blutdruck. – Das ist meine Aussage zu der Frage: Gruppeneffekt, ja oder nein? – Was war Ihre zweite Frage noch mal, Frau Bickel, ganz kurz?

Frau Bickel: Meine zweite Frage bezog sich auf die diabetischen Retinopathien. Wir haben unter Semaglutid schon eine erhöhte Rate an diabetischen Retinopathien gesehen. Wir sehen hier einen numerischen Nachteil. Er ist nicht statistisch signifikant. Ich würde trotzdem gerne von Ihnen erfahren wollen, wie Sie das Risiko einer Entwicklung oder der Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie unter der Behandlung mit GLP-1-Analoga sehen.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Derzeitiger Stand ist, dass die diabetischen Retinopathien vor allem durch eine relativ schnelle Blutzuckersenkung möglicherweise in ihrem Fortschreiten gefördert werden. Darauf ist man in der SUSTAIN-6-Studie mit dem injizierbaren Semaglutid aufmerksam geworden. In anderen Studien hat man die Zunahme der Retinopathien nicht in diesem Ausmaß beobachtet. Wir wissen auch aus alten Studien mit Insulintherapie, dass man eben bei einer sehr schnellen Senkung von HbA1c mikrovaskuläre Endpunkte am Auge durchaus in ihrem Auftreten vermehrt beobachten kann. Es laufen derzeit noch weitere Studien speziell zur Wirkung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten auf die diabetische Retinopathie, vor allem mit Semaglutid. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gallwitz. – Jetzt habe ich ergänzend Frau Schloot.

Frau Schloot (Lilly): Zur Retinopathie noch eine Ergänzung: Das Ergebnis, das wir in der REWIND-Studie gefunden haben, war nicht signifikant. Das heißt, es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Zusätzlich haben wir gesehen, dass zu Beginn der Studie mehr Patienten mit Dulaglutid bereits eine Retinopathie hatten. Dieses Ungleichgewicht hat sich dann in derselben Form quasi fortgesetzt. Es zeigte sich also kein Effekt von Dulaglutid auf eine Verschlechterung von Retinopathien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schloot. – Weitere ergänzende Wortmeldungen? – Herr Marx, GKV, dann Frau Bickel.

Herr Dr. Marx: Ich habe noch eine Frage an den pU bezüglich der REWIND-Studie ganz generell. Sie haben die REWIND-Studie in Gänze Gesamtpopulation versus Standardtherapie eingereicht, aber keine Differenzierung nach den vom G-BA gebildeten Patientengruppen vorgenommen. Aber so wie es scheint, wäre das anhand der erhobenen Patientendaten

durchaus möglich gewesen. Was hat Sie denn dazu bewogen, da keine Differenzierung vorzunehmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Shekarriz.

Frau Shekarriz (Lilly): Ja, das ist richtig. Wir haben die REWIND-Studie im Dossier als Gesamtpopulation dargestellt. Aus unserer Sicht ist das auch angemessen, da das mit der bisherigen Bewertungspraxis des G-BA in sehr vergleichbaren Fällen der Nutzenbewertung zu den kardiovaskulären Outcome-Studien im Einklang steht. Man muss hierbei auch beachten, dass die antidiabetische Begleittherapie im Laufe der Studie fortwährend angepasst wurde und es allein schon aus diesem Grund sehr schwierig ist, die einzelnen Dulaglutid-Therapieregime zu betrachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marx, war das eine hinreichende Antwort, oder haben Sie Nachfragen?

Herr Dr. Marx: Ja, vielen Dank, das war eine hinreichende Antwort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Bickel, danach Herr Kaiser, dann nicht mehr zu REWIND, sondern zu den anderen Studien. – Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage zur REWIND-Studie; es geht um die Anpassungsmöglichkeiten der Therapie. Wenn ich das richtig verstanden habe, konnte es in den ersten drei Monaten nicht passieren, dass man die Therapie anpassen konnte. Könnten Sie noch einmal etwas dazu sagen, warum das der Fall war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer möchte? – Frau Schloot.

Frau Schloot (Lilly): Es war so, dass in den ersten drei Monaten die Patienten Dulaglutid oder Placebo bekommen haben, und deswegen haben wir empfohlen, in den ersten drei Monaten den Blutzucker außer bei Notfallsituationen nicht durch zusätzliche Blutzuckermedikation anzupassen.

Ich bekomme hier gerade eine interne Notiz, die mich verwirrt. – Wir haben nach den drei Monaten alle aufgefordert, den Blutzucker anzupassen, auch über die Dulaglutid-Therapie hinaus. Das heißt, da war eine Anpassung möglich. Wir haben auch in den Daten gesehen, dass die Blutzuckermedikation angepasst wurde, erhöht wurde, ein bisschen mehr im Placeboarm als im Dulaglutid-Arm, und das galt nicht nur für die antidiabetische Medikation, sondern auch für die Blutdruckmedikation und die Antilipide und alles andere. – Ich hoffe, damit habe ich Ihre Frage beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Dann haben wir das. – Bitte schön, Frau Ihle.

Frau Ihle (Lilly): Ich würde dazu gerne noch etwas ergänzen. – Noch einmal zur Erklärung zu den ersten drei Monaten: Es war eine doppelt verblindete Studie. Das heißt, sowohl die Ärzte als auch die Patienten wussten natürlich nicht, ob sie Dulaglutid oder Placebo bekommen. Die Patienten werden mit allen möglichen Medikamenten vorbehandelt, zum Beispiel auch mit

Insulinen. In Bezug auf die ersten drei Monate wurden die Ärzte deswegen angehalten, etwas vorsichtiger zu therapieren, einfach, um schwere Hypoglykämien zu vermeiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Rückfrage Frau Bickel: Beantwortet das Ihre Fragen?

Frau Bickel: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Herr Kaiser zu AWARD-4 und AWARD-7. – Bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank. – Ich fange mit der AWARD-4-Studie an. Das ist ja die Studie, die Sie in dem Ursprungsdossier vorgelegt hatten, das Sie jetzt in Ihrem Dossier nicht vorgelegt haben, obwohl die Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für das gesamte Anwendungsgebiet galt; so haben Sie Ihr Dossier auch aufbereitet. Sie haben auch die anderen Fragestellungen bearbeitet, zu denen Sie keine Studie haben. Da haben Sie einfach die Daten nicht vollständig vorgelegt. Sie haben jetzt Daten nachgereicht, allerdings nicht einfach nur die aus dem ursprünglichen Dossier oder Beschluss, sondern auch neue Auswertungen gemacht, sprich: Sie haben neue wissenschaftliche Erkenntnisse vorgelegt, die Sie natürlich auch schon mit dem Ursprungsdossier hätten vorlegen können.

Aber davon unabhängig: Erstens sind diese Auswertungen nicht vollständig, weil Sie sich auf die Tragenden Gründe beziehen, und in den Tragenden Gründen sind auch noch andere Sachen adressiert worden, zum Beispiel zeitlicher Verlauf zum HbA1c und der Hypoglykämien, um sie interpretieren zu können; das haben Sie nicht vorgelegt. Aber bei den Unterlagen, die Sie jetzt vorgelegt haben, fällt auf, dass darin einzelne Endpunkte, die im Beschluss erwähnt sind, fehlen. Es fällt auf, dass einzelne Ergebnisse zu einzelnen Endpunkten unterschiedlich sind zu denjenigen im Beschluss. Das kann man alles nicht vollständig nachvollziehen, weil Sie in Ihrer Stellungnahme ausschließlich Effektschätzungen mit Konfidenzintervall vorgelegt haben, aber die absoluten Zahlen überhaupt nicht vorgelegt haben. Sie machen so lange Tabellen, wo Sie diese Effektschätzung machen, und diese Effektschätzungen und Konfidenzintervalle entsprechen teilweise, zum Beispiel der VAS beim EQ-5D oder auch bestimmte unerwünschte Ereignisse, nicht denen, die im Beschluss abgebildet sind. Es bleibt also unklar, um welche Art Daten es sich jetzt hier wirklich handelt, weil sie teilweise unterschiedlich sind, teilweise aber auch identisch zu dem, was im Beschluss steht.

Zweitens eine andere Frage, die ich dazu habe: Was bedeutet es, dass da einige Sachen gelb markiert oder markiert sind? Das ist nicht eine Markierung der Sensitivitätsanalysen, die Sie separat benannt haben. Da wäre meine Frage, wie das konkret zu verstehen ist. Wenn man sich die Daten anschaut, bleibt mir letztendlich unklar, was Sie da ganz genau gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Professor Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Punkt eins. Der Erstbeschluss hat ja einen Zusatznutzen im Anwendungsgebiet d), Dulaglutid in Kombination mit Insulin, gebracht. Wir haben keine neuen Daten generiert, die AWARD-4-Studie ist abgeschlossen, sie ist am Ende, dazu gab es keine neuen Daten. Das heißt, es können gar keine anderen Daten vorhanden sein. Sie sagen jetzt, es seien hier und da unterschiedliche Daten eingereicht worden. Es ist eigentlich das

Modul 4 aus der ehemaligen Einreichung. Wir haben allerdings – insofern haben Sie recht – eine Analyse zu kardiovaskulären Ereignissen gemacht, weil das für uns noch das Nächstliegende war, was wir heute hier diskutieren, nämlich die neue Evidenz über die REWIND-Studie, und haben gesagt: Wir gucken uns es noch mal an, ob auch in der AWARD-4-Studie ein Signal erkennbar ist, in welche Richtung auch immer es gehen sollte. Deswegen haben wir das nachgereicht. – Jetzt gucke ich Frau Ihle an; sie nickt und würde noch etwas ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie hat sich schon gemeldet. – Bitte schön, Frau Ihle.

Frau Ihle (Lilly): Ich möchte gern ergänzen. Wir haben die Daten, wie sie waren, 2015 eingereicht. Zusätzlich wurde in den Tragenden Gründen 2015 angemerkt, dass nur die Gesamtereignisraten der kardiovaskulären Morbidität und der zerebrovaskulären Morbidität dargestellt wurden. Da wurde kritisiert, wir sollten doch bitte die einzelnen Komponenten des Endpunktes auch noch darstellen. Genau das haben wir jetzt nachgereicht. Wir sind also in die einzelnen PTs gegangen, in die Einzelkomponenten, und haben sie auch dargestellt. Da haben wir überhaupt keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gesehen. – Dies war ergänzend zu den Ereignisraten.

Des Weiteren wurde kritisiert, dass die Auswertung der schweren Hypoglykämien damals nicht nach den G-BA-Definitionen stattgefunden habe. Auch das haben wir uns jetzt nochmals angeschaut, sind die schweren Hypoglykämien durchgegangen, so wie wir das auch für die AWARD-7- und die REWIND-Studie gemacht haben. Die Ergebnisse haben wir dargestellt. An dem Fazit hat sich dadurch auch nichts geändert. Wir hatten hier keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Nur diese zwei Punkte, die damals kritisiert worden sind und auf die wir jetzt noch einmal den Fokus legen sollten, haben wir nachgereicht. Alles andere ist wie 2015 geblieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ihle. – Herr Kaiser dazu.

Herr Dr. Kaiser: Ja, das stimmt, dass Sie diese Dinge nachgereicht haben. Wie gesagt, andere Sachen, die in den Tragenden Gründen adressiert worden sind, haben Sie nicht nachgereicht, zum Beispiel den HbA1c-Verlauf.

Aber der andere Punkt ist einfach Folgendes: Wie erklären Sie sich, dass in den jetzt von Ihnen nachgereichten Daten die Effektschätzungen teilweise unterschiedlich zu dem sind, wie sie im Beschluss sind? Diarrhö, Erbrechen, Dispepsie – alles unterschiedliche Effektschätzungen. Teilweise, bei Übelkeit zum Beispiel, ist es eine gleiche Effektschätzung, teilweise fehlen Dinge: Appetitlosigkeit, SOC-Erkrankung des Gastrointestinaltrakts. Mir ist unklar – ich spreche jetzt über die von Ihnen dargelegten Dinge in den Stellungnahmen –, warum die Daten unterschiedlich sind zu dem, was im Beschluss steht; denn das müssten Sie ja irgendwie erläutern.

Das Problem ist, dass Sie zum Beispiel auch in den Stellungnahmen überhaupt keine absoluten Zahlen angegeben haben. Das heißt, man kann das auch gar nicht nachvollziehen. Die VAS zum EQ-5D, was ich eben schon erwähnt habe, findet sich in Ihren Unterlagen ebenfalls nicht wieder. Mir ist es unklar. Zumindest findet sich der Wert nicht wieder, der im Beschluss steht; darum geht es. Es ist mir schlicht und einfach unklar, woher diese Daten

stammen, was das genau ist und wie sich das zu dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses verhält.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Professor Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Wir gucken uns hier etwas ratlos an, weil wir die Daten einfach aus dem kopiert haben, was wir eingereicht hatten. Warum jetzt im Beschluss andere Daten stehen sollten – Herr Kaiser, haben Sie einmal geschaut? Die Daten, die wir im Dossier für den Erstbeschluss eingereicht hatten, müssten aber identisch mit dem sein, was wir jetzt eingereicht haben. Da sollte eine Konsistenz bestehen. Wenn darüber hinaus noch Differenzen zwischen Beschluss und unseren Daten bestehen, gehen wir dem gerne noch mal nach, denn wir gucken uns hier etwas ratlos an. Uns ist nicht klar, wo das herkommen könnte.

Wie gesagt, noch mal zum Abrunden der Sache: Die Daten sind identisch. Die Daten, die Sie bekommen haben, sind identisch zur Ersteinreichung, auf deren Basis Sie im G-BA-Beschluss uns auch einen geringen Zusatznutzen anerkannt hatten. Deswegen können da gar keine Unterschiede sein. Wir prüfen das gerne noch mal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber wir nehmen vorläufig zur Kenntnis, dass Sie lieblos copy and paste gemacht haben.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): (lacht) Als lieblos, Herr Hecken, würde ich das vielleicht nicht bezeichnen, weil ich bereits im Eingangsstatement gesagt habe: Wir waren davon ausgegangen, dass eine Einreichung nicht notwendig ist. Wir hatten etwas falsch verstanden. – Das haben wir nachgereicht. Und wir haben ja immerhin, um das zu „lieblos“ noch nachzutragen, noch weitere ergänzende Untersuchungen gemacht. Also, so ganz lieblos waren wir nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Untersuchungen, die jetzt wiederum zur Verwirrung beitragen. Okay. Danke schön. Wir müssen uns das dann anschauen. Es bringt ja jetzt nichts, da zu diskutieren. – Weitere Fragen, Anmerkungen, Bemerkungen? – Herr Kaiser noch mal.

Herr Dr. Kaiser: Dann habe ich nichts mehr zu AWARD-4, sondern eine Frage zur AWARD-7-Studie – das ist ja die, die jetzt neu vorgelegt worden ist – und da zu einem Detail, weniger zu dem Endpunkt selber, sondern zu den Folgen, die daraus entstehen.

Sie haben jetzt mit der Stellungnahme zum Thema nächtliche Hypoglykämien eine neue Auswertung eingereicht. Wir haben in unserer Dossierbewertung beschrieben, unabhängig davon, ob die separate Betrachtung der nächtlichen Hypoglykämien sinnvoll oder nicht sinnvoll respektive einen Zusatznutzen für sich begründend ist oder nicht, dass die Auswertung, die Sie im Dossier vorgelegt hatten, symptomatische und asymptomatische Hypoglykämien einschlossen. In den Bewertungen werden ja grundsätzlich die Kombinationen aus bestätigten symptomatischen Hypoglykämien herangezogen, und entsprechende Auswertungen haben Sie ja auch gemacht.

Dabei fällt auf, dass die vorherige Kombination 18 versus 50 Ereignisse hatte, also 18 unter Dulaglutid und 50 unter Insulin glargin, und dass die Beschränkungen auf die symptomatischen alleine im Glargin-Arm 14 Ereignisse reduziert hat, immerhin ein Drittel. Also, vorher 18 versus 50, jetzt 18 versus 36. Das ist sehr auffällig, weil es sich hier um eine

offene Studie handelt. Meine konkrete Frage ist: Wie viele Blutzuckermesswerte haben Sie in den beiden unterschiedlichen Studien überhaupt? Ich frage danach, weil es in einer offenen Studie natürlich auch sehr stark davon abhängt, wie häufig Sie einen bestimmten Endpunkt überhaupt gemessen haben, um zu fragen, wie groß die Interpretation eines Unterschiedes eigentlich sein kann. Also, man muss eigentlich wissen: Wie häufig haben die Patientinnen und Patienten in dieser offenen Studie insgesamt über den Studienverlauf Blutzucker gemessen? Man muss also den Nenner wissen. Das sind wahrscheinlich mehrere Tausend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Wer kann dazu etwas sagen? – Ich sehe niemanden. – Doch, Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ja, es wird noch geschaut, aber ich kann schon mal anfangen. – Herr Kaiser, Sie bezogen sich auf die symptomatischen Hypoglykämien? – Ich kann natürlich immer noch darauf verweisen, dass die häufig lebensbedrohlichen Hypoglykämien natürlich bei diesen Patienten in deutlich größerem Maße eine Wichtigkeit haben, nämlich die nächtlichen und die schweren Hypoglykämien – bei den schweren haben wir ja nun gar keine mehr –, und darauf, dass das auffällig ist. – So, und jetzt sehe ich: Frau Ihle hat etwas gefunden. Ich gebe mal weiter, wenn das okay ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Frau Ihle, bitte.

Frau Ihle (Lilly): Die Blutzuckermessung fand zu Baseline, an Woche 12, an Woche 25, an Woche 40 und an Woche 52 statt. Aber grundsätzlich ist zu sagen, dass bei unseren symptomatischen Hypoglykämien immer die Bedingung war, dass der Blutzucker unter 54 oder unter 70 war. Für jede dieser Hypoglykämien, die wir jetzt als symptomatisch bezeichnen, liegt natürlich dann auch der Blutzuckerwert vor. Bei einer Hypoglykämie wurde natürlich dann auch der Blutzucker gemessen. Es ist wichtig, dass sich die Zahl von 18 versus 50 auf 18 versus 36 reduziert hat; aber auch hier sehen wir den signifikanten Vorteil für Dulaglutid immer noch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ihle. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das war nicht meine Frage; ihn sehe ich durchaus auch. Die Frage ist: Wie ist der Nenner? Wie häufig wurden Blutzuckerwerte erhoben, unabhängig davon, ob es Unterzuckerung oder Normalwerte oder Hyperglykämien waren? Wie häufig gingen Blutzuckerwerte in diese Analyse ein? Denn wenn Sie in einer Gruppe deutlich häufiger als in der anderen Gruppe den Blutzucker messen, dann ist die Wahrscheinlichkeit, dass Sie Abweichungen feststellen, natürlich auch höher; das ist die Frage.

Das, was Sie jetzt gerade gesagt haben, würde ja bedeuten, dass Sie Blutzucker, dass Sie Unterzuckerungen, die zwischen diesen Messzeitpunkten vorkamen – das waren möglicherweise dann Tagesprofile, die zu den Zeitpunkten erstellt worden sind, was man ja üblicherweise in der Studie an bestimmten Punkten macht –, dass Hypoglykämien, die zwischen diesen Tagesprofilen entstanden sind, gar nicht gewertet hätten. Das kann ich kaum glauben. Normalerweise werden doch auf Basis der Erhebungen, die die Patientinnen und Patienten selber in Tagebüchern machen und die Sie dann auch in den entsprechenden Visiten besprechen, erkennbare Hypoglykämien ebenfalls für die Auswertung herangezogen.

Dies bitte ich Sie noch mal aufzuklären. Erstens. Wurden tatsächlich nur Unterzuckerungen gewertet, die bei diesen Tagesprofilen an den von Ihnen genannten Zeitpunkten festgestellt wurden? Zweitens, noch einmal: Wie viele Blutzuckermesswerte gibt es insgesamt in den beiden Gruppen, unabhängig davon, ob es sich um Hypoglykämien handelt oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Ihle.

Frau Ihle (Lilly): Was ich gerade für Messzeitpunkte genannt habe, war die 8-Punkte-Blutzuckermessung. Es gab auch noch die 4-Punkte-Blutzuckermessung, die bei jeder Visite erfolgte; das ist ein Abstand von ein bis zwei Wochen. Aber, wie gesagt, bei den Hypoglykämien wurde grundsätzlich Blutzucker gemessen.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielleicht ergänzend, Herr Hecken und Herr Kaiser, von meiner Seite Folgendes: Ja, bei den symptomatischen – – Ich bekomme hier einen Zettel: Wir hatten ein Tagebuch. Das heißt also, es wurde häufig Blutzucker gemessen. Wir können die Zahl gerne mal versuchen nachzuschlagen und sie anhand der Parameter hochzurechnen, die wir hier haben, mit 4-Punkt-Skala, 8-Punkt-Skala und den Wochen. Es bleiben immer noch die deutlich patientenrelevanten Vorteile bei den nächtlichen und bei den schweren Hypoglykämien, unabhängig von den symptomatischen und von der Anzahl der Blutzuckermessungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, lassen wir das so stehen, oder machen Sie noch eine Anmerkung?

Herr Dr. Kaiser: Bei den schweren Hypoglykämien kann ich das durchaus nachvollziehen. Sie sind ja unabhängig von den Blutzuckermessungen. Das ist auch genau ein Wesen des Ganzen. Bei den symptomatischen kann man das so nicht sagen, weil auch symptomatische potenziell häufiger festgestellt worden sind, wenn man häufiger den Blutzucker misst; das ist ja immer eine Kombination aus beidem.

Worüber ich gerade rede, ist die Validität der Erhebung nicht schwerer Hypoglykämien in Ihrer Studie aufgrund des offenen Designs und der potenziell unterschiedlichen Häufigkeit der Blutzuckermessung. Darauf haben Sie mit Ihrer Analyse, die Sie nachgereicht haben, aufmerksam gemacht. Ob das so ist, ist mir unklar, und deswegen habe ich nachgefragt, wie viele Blutzuckermesswerte eigentlich in den beiden Gruppen insgesamt existieren.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Noch einmal ergänzend. Wir gucken, ob wir etwas finden, und würden das dann nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke, Frau Kretschmer. – Weitere Wortmeldungen? – Sehe ich keine. – Dann würde ich sagen, Frau Kretschmer, geben Sie zusammenfassend aus Ihrer Sicht einen Abriss der letzten Stunde oder 75 Minuten, die es ja gedauert hat.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Wir haben intensiv diskutiert, Herr Hecken, vielen Dank. – Erster Punkt: Wir haben natürlich die AWARD-4-Daten liebevoll nachgereicht und ergänzende Untersuchungen vorgenommen, sodass die Daten umfänglich da sein sollten. Sollte im Nachgang noch irgendetwas fehlen, so melden Sie sich bitte; denn wir haben alles da. Wir schauen auch zu dem Punkt noch mal nach, der gemacht wurde: Es gibt da Differenzen

zwischen Beschluss und Daten. Wir gucken mal nach, vielleicht gucken wir beide nach, dann treffen wir uns in der Mitte.

Zweiter Punkt: Gehe ich jetzt auf die von uns neu eingereichte Evidenz in der AWARD-7-Studie ein, ist es, glaube ich, unstrittig, dass die Effekte, die wir gezeigt haben, bei dieser vulnerablen Patientenpopulation sehr bedeutsam sind und für die Patienten einen sehr hohen Patientenvorteil bedingen oder hervorbringen, nämlich hinsichtlich der nächtlichen und der schweren Hypoglykämien, die ja, wie bekannt, häufig lebensbedrohlich sein können und häufig auch mit Krankenhauseinweisungen einhergehen. Also, für die Patienten und auch für die Angehörigen erwächst daraus mehr Beruhigung, mehr Sicherheit, sich auch in der Nacht hinlegen zu können und einfach zu schlafen, sodass für die AWARD-7-Studie unseres Erachtens ein beträchtlicher Zusatznutzen als gerechtfertigt gilt.

Dritter Punkt: Zur REWIND-Studie haben wir sehr viel diskutiert. Die große Diskussion ging darum: War eine Therapieeskalation bei Therapie überhaupt notwendig bei Patienten, die einen Durchschnitt von 7,3 hatten? Ich glaube, es ist aus der Diskussion klar hervorgegangen: Weil eben die REWIND-Studie so viel anders ist als die anderen kardiovaskulären Studien bei den GLP-1-Agonisten und wir hier eine Klientel hatten, die doch eher normnah entsprechend den Leitlinien gut eingestellt werden konnte, ist der Effekt, den wir mit der Vermeidung von schweren Ereignissen, die besonders bei Schlaganfällen hervortreten, finden und was wir in der Studie gezeigt haben, ein besonderer Gewinn genau für das repräsentative Patientenkollektiv in dieser Gruppe. Es entspricht auch dem, was der Diabetologe in der täglichen Praxis sieht; man kann sich damit ganz gut auf Dulaglutid insofern verlassen, dass die kardiovaskulären Ereignisse eingedämmt werden.

Außerdem ging es um die Empagliflozin-Behandlung, die 2011 gestartete Studie. Damals gab es das Empa noch nicht, und erst im weiteren Verlauf konnte Empa eingesetzt werden. Das ist auch passiert; denn in den Studien wurden die Patienten entsprechend den Behandlungsempfehlungen immer wieder neu eingestellt. Es gingen auch regelmäßig Verweise an die Ärzte heraus, quartalsweise, wie ich gesagt habe, sodass sie daran erinnert wurden: Denkt bitte daran, wenn sich etwas geändert hat, stellt die Patienten bitte entsprechend ein. Die Blutdruckeinstellung war zudem ein großer Punkt, die Diskussion darum, dass die Blutdrucksenkungen, die wir in der Studie gezeigt haben, nicht für die guten Effekte verantwortlich sind.

Deshalb noch einmal zusammenfassend zur REWIND-Studie: Die REWIND-Studie ist anders, und das ist meines Erachtens hier ein ganz wichtiger Aspekt. Die Ergebnisse gehen eben über das hinaus, was bisher bei GLP-1-Agonisten bei kardiovaskulären Studien gezeigt wurde. Wir sehen die Effekte, die wir zeigen, als für die Patienten hochrelevant an und sehen auch hier einen beträchtlichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Kretschmer, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was jetzt hier diskutiert worden ist, selbstverständlich zu bewerten haben. Damit können wir diese Anhörung beenden.

Danke, dass Sie da waren, an das Team von Lilly, an die anderen pharmazeutischen Unternehmer, an die Wissenschaftler. Die Anhörung ist beendet. Bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 12.27 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-078 Dulaglutid

Stand: Februar 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Dulaglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Sulfonylharnstoffe
Biguanide
DPP-4-Hemmer (Gliptine)
Glinide
Inkretinmimetika (Glutide)
Alpha-Glukosidasehemmer
SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine)
Thiazolidindione (Glitazone)
Insuline und Analoga

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:
 - Linagliptin vom 23.03.2012 und 21.02.2013 (erneute Nutzenbewertung) sowie Linagliptin (neues AWG) vom 16.05.2013
 - Dapagliflozin vom 06.06.2013, Dapagliflozin/Metformin vom 07.08.2014 und Dapagliflozin sowie Dapagliflozin/Metformin (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 21.06.2018
 - Lixisenatid vom 05.09.2013
 - Vildagliptin sowie Vildagliptin/Metformin vom 01.10.2013; Vildagliptin (erneute Nutzenbewertung) vom 21.05.2015
 - Canagliflozin vom 04.09.2014 sowie Canagliflozin/Metformin vom 05.02.2015
 - Insulin degludec vom 16.10.2014 sowie Insulin degludec (neues AWG) vom 04.12.2014 und vom 20.08.2015
 - Albiglutid vom 19.03.2015
 - Dulaglutid vom 16. 07 2015
 - Insulin degludec/Liraglutid vom 15.10.2015 sowie Insulin degludec/Liraglutid (neues AWG)

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Dulaglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

	<p>vom 04.02.2016</p> <ul style="list-style-type: none">○ Empagliflozin (erneute Nutzenbewertung) sowie Empagliflozin/Metformin vom 01.09.2016○ Sitagliptin sowie Sitagliptin/Metformin vom 15.12.2016 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf)○ Saxagliptin (neues AWG) vom 01.10.2013; Saxagliptin (neues AWG) vom 20.02.2014 sowie Saxagliptin (erneute Bewertung nach Fristablauf)○ Saxagliptin/Metformin (neues AWG) vom 01.10.2013; Saxagliptin/Metformin vom 15.12.2016 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf) sowie Saxagliptin/Metformin (neues AWG) vom 01.02.2018○ Insulin glargin/Lixisenatid vom 16.08.2018○ Ertugliflozin/Sitagliptin vom 01.11.2018 <ul style="list-style-type: none">– Bestehender Verordnungsausschluss (AM-RL, Anlage III): Glitazone– Bestehende Verordnungseinschränkungen (AM-RL, Anlage III): schnell wirkende/lang wirkende Insulinanaloge, Glinide, orale Antidiabetika, Harn- und Blutzuckerteststreifen– Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus– IQWiG- Rapid-Report zur LEADER Studie (Studie zu Liraglutid, Auftrag A17-09, Stand 23.08.2017)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dulaglutid A10BX14 Trulicity®	<p>Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Monotherapie:</u> Sofern bei Patienten, für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann. - <u>Kombinationstherapie:</u> In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. Daten zu verschiedenen Kombinationen).
Biguanide	
Metformin A10BA02 z.B. Metformin Heumann®	<p>Therapie des Diabetes mellitus Typ II; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei Erwachsenen kann Metformin Heumann in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden. - Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen kann Metformin Heumann in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit Insulin angewendet werden. - Bei übergewichtigen erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ II konnte nach Versagen diätetischer Maßnahmen eine Senkung der Häufigkeit von diabetesbedingten Komplikationen unter Behandlung mit Metforminhydrochlorid als Therapie der ersten Wahl nachgewiesen werden. (siehe Abschnitt 5.1) <p>(FI Metformin, Stand 02/2017)</p>
Sulfonylharnstoffe	
Glibenclamid A10BB01 z.B. Glibenclamid AbZ®	Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ 2), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglukosespiegels geführt haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Glibenclamid AbZ [®] kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden. (FI Glibenclamid, Stand 07/2018)
Glimepirid A10BB12 z.B. Amaryl [®]	Amaryl ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen. (FI Amaryl, Stand 04/2017)
Gliquidon A10BB08 z.B. Glurenorm [®]	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ 2), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Hinweise zu den Anwendungsgebieten <ul style="list-style-type: none"> - Das Arzneimittel kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden. - In begründeten Fällen kann die zusätzliche Gabe von Glitazonen (Rosiglitazon, Pioglitazon) bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit angezeigt sein. - Gliquidon kann auch mit nicht-insulinfreisetzenden oralen Antidiabetika (Guarmehl oder Acarbose) kombiniert werden. - Bei beginnendem Sekundärversagen kann eine Kombinationsbehandlung mit Insulin versucht werden. Kommt die körpereigene Insulinausschüttung vollständig zum Versiegen, ist eine Insulinmonotherapie angezeigt. (Lauer Taxe Glurenorm, Stand 08/2018)
Gliclazid A10BB09 z.B. DIAMICRON [®]	Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ II) bei Erwachsenen, sofern eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduzierung alleine nicht ausreichend sind, um den Blutzuckerspiegel einzustellen. (FI Diamicron, Stand 03/2016)

Alpha-Glucosidase-Inhibitoren

Acarbose A10BF01 z.B. Acarbose – 1 A Pharma [®]	Acarbose - 1 A Pharma ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM, Diabetes mellitus Typ 2), wenn durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht wurde. Acarbose - 1 A Pharma kann in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder Insulin angewendet werden. (FI Acarbose, Stand 02/2014)
Miglitol A10BF02 z.B. Diastabol [®]	Diastabol wird für die Behandlung von Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus Typ 2 (NIDDM) in Verbindung mit Diät oder Diät und Sulfonylharnstoffen empfohlen, wenn durch Diät allein oder durch Diät und Sulfonylharnstoff-Therapie der Blutzucker nicht ausreichend eingestellt werden kann. (Lauer Taxe Diastabol, Stand 09/2017)

GLP-(Glucagon-like Peptide)-1-Rezeptor-Agonisten (Inkretinmimetika)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Albiglutid A10BX13 Eperzan^{®1}</p>	<p>Eperzan ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als: <u>Monotherapie</u> 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. <u>Kombinationstherapie</u> In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4, 5.1) (FI Eperzan, Stand 09/2017)</p>
<p>Exenatide A10BX04 z.B. Byetta[®]</p>	<p>Byetta ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metformin - Sulfonylharnstoffen - Thiazolidindionen - Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat - Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat <p>bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. Byetta ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Arzneimitteln keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben. (FI Byetta, Stand 08/2017)</p>
<p>Liraglutid A10BX07 Victoza[®]</p>	<p>Victoza wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet</p> <ul style="list-style-type: none"> - als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. <p>Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. (FI Victoza, Stand 07/2017)</p>
<p>Insulin degludec/ Liraglutid¹ A10AE56 Xultophy[®]</p>	<p>Xultophy wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität in Ergänzung zu anderen oralen antidiabetisch wirksamen Arzneimitteln angewendet, um die glykämische Kontrolle zu verbessern. Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. (EPAR Product Information Xultophy, Stand 07/2018)</p>

Lixisenatid ¹ A10BX10 Lyxumia®	<p>Lyxumia wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen, siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).</p> <p>Warnhinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Lixisenatid sollte bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus nicht angewendet werden, da keine therapeutischen Erfahrungen vorliegen. Lixisenatid darf nicht zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. <p>(EPAR Product Information Lyxumia, Stand 10/2017)</p>
Insulin glargin/Lixisenatid A10AE54 Suliqua®	<p>Das Arzneimittel (Insulin glargin/Lixisenatid) wird in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, wenn Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel oder mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.</p> <p><u>Hinweise zu den Anwendungsgebieten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Umstellung von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde nicht untersucht. - Das Arzneimittel wurde nicht in Kombination mit DPP-4-Inhibitoren, Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Piogiltazon und SGLT-2-Inhibitoren untersucht. <p>(EPAR Product Information Suliqua, Stand 10/2017)</p>
Semaglutid A10BJ06 Ozempic®	<p>Ozempic wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet</p> <ul style="list-style-type: none"> - als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. <p>Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.</p> <p>(EPAR Product Information Ozempic, Stand 07/2018)</p>
Gliptine (DPP (Dipeptidylpeptidase)-4 Hemmer)	
Linagliptin ¹ A10BH05 Trajenta®	<p>Trajenta wird angewendet bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als:</p> <p><u>Monotherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wenn Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist. <p><u>Kombinationstherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes einschließlich Insulin, wenn diese zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 zu verfügbaren Daten zu verschiedenen Kombinationen). <p>(EPAR Product Information Trajenta, Stand 07/2018)</p>
Saxagliptin	<p>Onglyza ist bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung zur Verbesserung der</p>

¹ Marktrücknahme bei bestehender Zulassung

A10BH03 Onglyza®	Blutzuckerkontrolle indiziert: <ul style="list-style-type: none"> - Als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist. - In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich vorhandener Daten für verschiedene Kombinationen) (FI Onglyza, Stand 08/2018)
Saxagliptin/Metformin A10BD10 Komboglyze®	Komboglyze ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern: <ul style="list-style-type: none"> - Bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind. - In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich vorhandener Daten für verschiedene Kombinationen). - Bei Patienten, die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden. (FI Komboglyze, Stand 08/2018)
Sitagliptin A10BH01 z.B. Januvia®	Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: <u>Als Monotherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> - bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist. <u>Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. - einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist. - einem Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma(PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPARγ-Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken. <u>Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:</u> <ul style="list-style-type: none"> - einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. - einem PPARγ-Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. Januvia ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken. (FI Januvia, Stand 08/2018)
Sitagliptin/Metformin A10BD07 z.B. Janumet®	Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Janumet ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der

	<p>Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden. Janumet ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken. Janumet ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma(PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPARγ-Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken. Janumet ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken. (FI Janumet, Stand 06/2018)</p>
<p>Ertugliflozin/Sitagliptin A10BD24 Steglujan®</p>	<p>Bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in dem vorliegenden Arzneimittel enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann. - bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden. <p>(Zu Studienergebnissen für die Kombinationen und die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.) (FI Steglujan, Stand 06/2018)</p>
<p>Vildagliptin A10BH02 z.B. Jalra®</p>	<p>Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:</p> <p><u>Monotherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist. <p><u>In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, - einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist, - einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist. <p><u>In orale Dreifach-Kombinationstherapie mit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen. <p>Vildagliptin ist auch für die Anwendung in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen. (EPAR Product Information Jalra, Stand 06/2018)</p>

<p>Vildagliptin/Metformin A10BD08 z.B. Eucreas®</p>	<p>Vildagliptin/Metformin ist für die Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus indiziert:</p> <p>Vildagliptin/Metformin ist für die Behandlung von Erwachsenen indiziert, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden.</p> <p>Vildagliptin/Metformin ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. Dreifachkombinationstherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert bei erwachsenen Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können.</p> <p>Vildagliptin/Metformin ist als Dreifachkombinationstherapie mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen. (EPAR Product Information Eucreas, Stand 05/2018)</p>
<p>Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)</p>	
<p>Canagliflozin¹ A10BX11 Invokana®</p>	<p>Invokana ist für die Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird. - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus <p>Informationen zu Studienergebnissen in Bezug auf die Kombination von Therapien, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen sind den Abschnitten 4.4, 4.5 und 5.1 zu entnehmen. (EPAR Product Information Invokana, Stand 10/2018)</p>
<p>Canagliflozin/Metformin¹ A10BD16 Vokanamet®</p>	<p>Vokanamet ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes-mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker unzureichend kontrolliert, - in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert werden, - bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten. <p>Informationen zu Studienergebnissen in Bezug auf die Kombination von Therapien, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen sind den Abschnitten 4.4, 4.5 und 5.1 zu entnehmen. (EPAR Product Information Vokanamet, Stand 10/2018)</p>
<p>Dapagliflozin A10BX09 z.B. Forxiga®</p>	<p>Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als:</p> <p><u>Monotherapie</u> Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.</p> <p><u>Add-on-Kombinationstherapie</u> In Kombination mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer</p>

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-278 (Dulaglutid)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. Januar 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews	41
3.3 Systematische Reviews.....	43
3.4 Leitlinien.....	116
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	141
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	142
Referenzen	145
Anhang	153

Abkürzungsverzeichnis

Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
A1C	glycated hemoglobin
AE	adverse event
AOD	oral antidiabetic drug
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BB	Basal-Bolus
BMI	Body mass index
BP	Basa-Plus
CCO	Cancer Care Ontario
CI	confidence interval,
CrI	credible interval
DAHTA	DAHTA-Datenbank
DBP	diastolic blood pressure
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EMPA	empagliflozin
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDC	fixed-dose combination
FPG	fasting plasma glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GLP-1	glucagon-like peptide 1
GTI	genital tract infection
HbA1c	Glycosylated hemoglobin A1c
HF	Heart Failure
HRQoL	health-related quality of life

ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INS	Insulin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MET	metformin
MI	Myocardial infarction
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerk Metaanalyse
OAD	oral antidiabetic drug
RCT	randomized controlled trial
RD	Risk Difference
SAE	serious adverse event
SGLT-2	sodium–glucose cotransporter-2
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SU	sulfonylurea
T2DM	type 2 diabetes mellitus
TG	Triglycerides
TRIP	Turn Research into Practice Database
TZD	Thiazolidinedione
UTI	urinary tract infection
WDAE	withdrawal due to adverse event
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Diabetes mellitus Typ 2

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Diabetes Mellitus Typ 2* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, CADTH, G-BA, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 13.02.2018 durchgeführt, die Folgerecherche am 24.10.2018. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 1973 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 70 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2018 [13].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ertugliflozin/Sitagliptin vom 1. November 2018

Anwendungsgebiet

Steglujan ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt:

- bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Steglujan enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden¹.

Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin² oder
- Humaninsulin + Liraglutid oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Es liegen keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

¹ Ertugliflozin als Monopräparat ist derzeit in Deutschland nicht in Verkehr.

² Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

G-BA, 2018 [32].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. August 2018 - Insulin glargin/Lixisenatid

Anwendungsgebiet

Suliqua wird in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, wenn Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel oder mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (ausschließlich orale, inklusive Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin¹ oder
- Humaninsulin + Liraglutid¹ oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin¹ oder Liraglutid)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1) Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827)..

G-BA, 2018 [12].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin/Metformin (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 21. Juni 2018

Anwendungsgebiet

- a) Zweifachkombination Dapagliflozin mit Metformin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird:

Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid¹

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1) Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

G-BA, 2018 [11].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 21. Juni 2018

Anwendungsgebiet

- b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid¹

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1) Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

G-BA, 2018 [16].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Februar 2018 - Saxagliptin/Metformin

Anwendungsgebiet

Komboglyze ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern:

- Bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind.

- In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.
- Bei Patienten, die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Kombination von Saxagliptin/Metformin mit anderen Arzneimitteln außer Insulin oder Sulfonylharnstoffen zur Behandlung des Diabetes.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin¹ oder
- Humaninsulin + Liraglutid¹ oder
- Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin¹ und Liraglutid¹ gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ Empagliflozin und Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827)

IQWiG, 2017 [40].

Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid; Rapid Report; Auftrag A17-09

Fragestellung

Bewertung der Langzeitstudie LEADER im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Methodik

Population: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert von $\geq 7,0$ % und einem Alter von mindestens 50 Jahren. Bei Patientinnen und Patienten ab 50 Jahren musste dabei zusätzlich eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegen, bei Patientinnen und Patienten ab 60 Jahren war das Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für eine kardiovaskuläre Erkrankung ausreichend.

Intervention: Liraglutid + antidiabetischen Standardtherapie (blutzuckersenkende und kardiovaskuläre Therapie) OHNE GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren oder Pramlintid

Komparator: Placebo + antidiabetischen Standardtherapie (blutzuckersenkende und kardiovaskuläre Therapie) OHNE GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren oder Pramlintid

Endpunkte: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen

Ergebnisse

Eingeschlossene Patienten: 9340

Qualität der Studie: Trotz des überwiegend niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist die Aussagesicherheit der Studie niedrig, da im Verlauf der Studie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten die Studienvorgaben zur blutzucker- und blutdrucksenkenden Therapieeskalation nicht ausreichend umgesetzt wurden. Daher ist auch die Aussagesicherheit für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt der Studie LEADER niedrig.

Studienergebnisse:

- Gesamtmortalität: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid.
- Major Adverse Cardiovascular Event (MACE):
 - zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall
 - statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid. Dies gilt auch für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod.
 - keine statistisch signifikanten Unterschiede für weitere Endpunkte
- SUE: unzureichend interpretierbar
- SUE oder nicht schwerwiegendes Medical Event of Special Interest (MESI): statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Liraglutid für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts insgesamt sowie für die Einzelereignisse Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen.
- Abbruch wegen SUE oder nicht schwerwiegendem MESI: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Vergleichsbehandlung. Patientinnen und Patienten im Liraglutidarm brachen die Behandlung häufiger aufgrund eines SUE oder nicht schwerwiegenden MESI ab.
- Hypoglykämien:
 - Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert < 56 mg/dl zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid.
 - Für die Endpunkte symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert ≤ 70 mg/dl und schwere Hypoglykämien zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die positiven und negativen Effekte von Liraglutid zusätzlich zu einer antidiabetischen Standardtherapie, die sich aus der Studie LEADER ergeben, unterscheiden sich je nach Ausprägung einer Nierenfunktionsstörung zu Studienbeginn

Patientengruppe mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m²

Tabelle 1: Positive und negative Effekte von Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + antidiabetische Standardtherapie in der Studie LEADER (berechnet nach MDRD)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität 	
Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▪ MACE^a ▪ nicht tödlicher Schlaganfall ▪ alle Schlaganfälle ▪ stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz^b 	
Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl) 	Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE oder nicht schwerwiegendes MESI <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen)
<p>a: kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall b: gilt nur für die Patientengruppe mit einer kardiovaskulären Erkrankung eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MESI: Medical Event of Special Interest; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>	

Patientengruppe mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²

Tabelle 2: Positive und negative Effekte von Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + antidiabetische Standardtherapie in der Studie LEADER (berechnet nach MDRD)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtmortalität 	
Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▪ stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz^a 	
Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl) 	Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE oder nicht schwerwiegendes MESI <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen) ▪ Abbruch wegen SUE oder nicht schwerwiegendem MESI
<p>a: gilt nur für die Patientengruppe mit einer kardiovaskulären Erkrankung eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MESI: Medical Event of Special Interest; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>	

Fazit

Insgesamt ist unklar, ob die in der Studie beobachteten Effekte zu den kardiovaskulären Endpunkten auf Liraglutid zurückzuführen sind oder auf die unterschiedliche Behandlungsqualität in den Behandlungsgruppen. Demgegenüber ist die Hypoglykämierate in

der Interventionsgruppe trotz forcierter Titration von Liraglutid und insgesamt stärkerer Blutzuckersenkung geringer als in der Kontrollgruppe, sodass für diesen Endpunkt von einem substanzspezifischen Effekt von Liraglutid ausgegangen werden kann.

G-BA, 2017 [15].

Anlage III Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten

33. Insulinanaloga, schnell wirkende zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

Hierzu zählen:

- Insulin Aspart
- Insulin Glulisin
- Insulin Lispro

Diese Wirkstoffe sind nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu schnell wirkendem Humaninsulin verbunden sind. Das angestrebte Behandlungsziel ist mit Humaninsulin ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.

Dies gilt nicht für Patienten

- mit Allergie gegen den Wirkstoff Humaninsulin
- bei denen trotz Intensivierung der Therapie eine stabile adäquate Stoffwechsellage mit Humaninsulin nicht erreichbar ist, dies aber mit schnell wirkenden Insulinanaloga nachweislich gelingt
- bei denen aufgrund unverhältnismäßig hoher Humaninsulindosen eine Therapie mit schnell wirkenden Insulinanaloga im Einzelfall wirtschaftlicher ist.

33a. Insulinanaloga, lang wirkende zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

Hierzu zählen:

- Insulin glargin
- Insulin detemir

Diese Wirkstoffe sind nicht verordnungsfähig, solange sie - unter Berücksichtigung der notwendigen Dosierungen zur Erreichung des therapeutischen Zieles - mit Mehrkosten im Vergleich zu intermediär wirkendem Humaninsulin verbunden sind. Das angestrebte Behandlungsziel ist mit Humaninsulin ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.

Diese Regelungen gelten nicht für

- eine Behandlung mit Insulin glargin bei Patienten, bei denen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt,
- Patienten mit Allergie gegen intermediär wirkende Humaninsuline.

49. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]

Hierzu zählen:

- Pioglitazon
- Rosiglitazon

50. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

- Nateglinid
- Repaglinid

Ausgenommen ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.

52. Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die nicht mit Insulin behandelt werden

Verordnungseinschränkung nach § 92 Absatz 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Absatz 1 AM-RL

ausgenommen bei instabiler Stoffwechsellage. Diese kann gegeben sein bei interkurrenten Erkrankungen, Ersteinstellung auf oder Therapieumstellung bei oralen Antidiabetika mit hohem Hypoglykämierisiko (grundsätzlich je Behandlungssituation bis zu 50 Teststreifen)

[3] Verordnungsausschluss nach dieser Richtlinie (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL).

[4] Verordnungseinschränkung nach dieser Richtlinie (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL).

G-BA, 2018 [14].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) in der Fassung vom 20. März 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 2 6. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2), in Kraft getreten am 1. Juli 2014; zuletzt geändert am 19. April 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 23. August 2018 B2); Inkrafttreten: 24. August 2018

Anlage 1 Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ 2

1 Behandlung nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien oder nach der jeweils besten, verfügbaren

Evidenz sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen Versorgungssektors (§ 137f Abs. 2 Satz 2 Nr. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch, SGB V)

1.3 Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

1.3.1 TherapiezieleAnwendungsgebiet

Die Therapie dient der Erhöhung der Lebenserwartung sowie der Erhaltung oder der Verbesserung der von einem Diabetes mellitus Typ 2 beeinträchtigten Lebensqualität. Dabei sind in Abhängigkeit z. B. von Alter und Begleiterkrankungen der Patientin oder des Patienten folgende individuelle Therapieziele anzustreben:

- Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechsellstörungen,
- Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität,
- Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie),
- Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.

1.5.1 Grundsätze der Wirkstoffauswahl

Bei der Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie sind neben der Beachtung von Zulassung, Verordnungsfähigkeit und Kontraindikationen prinzipiell folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Beleg der Wirksamkeit anhand klinisch relevanter mikro- und makrovaskulärer Endpunkte
- Eignung von Wirkungsmechanismus, Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil (z. B. Risiko von Hypoglykämien und Gewichtszunahme), Arzneimittelinteraktionen und Pharmakokinetik für die individuelle Indikationsstellung
- individuelle Wirkung und Verträglichkeit
- Patientensicherheit
- individuelle Patientenbedürfnisse im Sinne eines „shared-decision-making“.

Kontrollierte Studien mit klinischen Endpunkten (Tod, Infarkt, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Amputation etc.) sind das wichtigste Instrument zum Wirksamkeitsnachweis einer Therapie und daher auch wichtigste Grundlage aller Therapieentscheidungen.

Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte:

- Metformin
- Sulfonylharnstoffe (SH) Glibenclamid und Gliclazid
- Insulin.

Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte:

- Alpha-Glukosidasehemmer

- DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine)
- SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine), außer Empagliflozin in der unten genannten Indikation
- Glinide
- GLP-1-Rezeptoragonisten (Inkretinmimetika, GLP-1-Analoga)
- Andere Antidiabetika (z. B. Glimepirid).

Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit Medikamenten zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren behandelt werden, können bei unzureichender Kontrolle des Diabetes mellitus / bei unzureichender Blutzuckerkontrolle von Empagliflozin in Kombination mit mindestens einem weiteren oralen Antidiabetikum und/oder mit Insulin profitieren.

1.5.2 Primärtherapie (Monotherapie)

Metformin ist bevorzugt zu verwenden. Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) können als Alternative bei Unverträglichkeiten gegenüber Metformin eingesetzt werden. Eine Überlegenheit für Insulin als Ersttherapie gegenüber diesen oralen Antidiabetika in Monotherapie ist nicht belegt. Bei hohem Ausgangsblutzucker und HbA1c-Wert und erforderlicher starker Wirkung kann auch im Rahmen der Ersttherapie der Einsatz von Insulin notwendig sein.

1.5.3 Therapieeskalation/Kombinationstherapie

Reicht die primäre Monotherapie nicht aus, um das HbA1c-Ziel zu erreichen, kann eine Kombination mehrerer Antidiabetika helfen, den Blutzucker besser zu kontrollieren. Für solche Therapieregime liegen derzeit keine Langzeitstudien vor, die einen Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte bzw. die Langzeitsicherheit belegen. Umso sorgfältiger muss eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorgenommen werden.

Zur Kombinationstherapie mit Empagliflozin siehe Nummer 1.5.1.

G-BA, 2016 [20].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. September 2016 - Empagliflozin

Anwendungsgebiet

Jardiance® ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als:

- Monotherapie: Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.
- Add-on-Kombinationstherapie: In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen).

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird

a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²

Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²

Ausmaß des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

b1.1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß des Zusatznutzens:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

b1.2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²:

Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²

Ausmaß des Zusatznutzens:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

b2.1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Ausmaß des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2.2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²

Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Ausmaß des Zusatznutzens:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²

Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß des Zusatznutzens:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Vergleichstherapie

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²

Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

¹ manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ist im vorliegenden Fall anhand der EMPA-REG-Outcome-Studie (siehe Studienprotokoll, Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung.

² Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

G-BA, 2016 [21].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. September 2016 - Empagliflozin/Metformin

Anwendungsgebiet

Synjardy® ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt

- bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind.
- bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen).
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.

a) Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind:

a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Vergleichstherapie

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²

Vergleichstherapie

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit diesen anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind:

b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²

Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Kombinationstherapie mit Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind:

c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹

Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²

Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ist im vorliegenden Fall anhand der EMPA-REG-Outcome-Studie (siehe Studienprotokoll, Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung.

2 Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

G-BA, 2015 [31].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Oktober 2015 - Insulin degludec/Liraglutid

Anwendungsgebiet

Xultophy® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren

a) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht:

Vergleichstherapie

Metformin plus Humaninsulin

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder Metformin in Kombination mit Insulin nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen:

b1) in der Kombination mit Metformin:

Vergleichstherapie

Humaninsulin plus ggf. Metformin

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt¹:

b2) in Kombination mit oralen Antidiabetika (außer Metformin):

Vergleichstherapie

Humaninsulin plus ggf. Metformin

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 Die vergleichende Bewertung erfolgt auf der Grundlage eines direkten Vergleichs von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der Kombination aus einem langwirksamen Insulin-Analogen (Insulin glargin) mit Metformin.

G-BA, 2016 [23].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Februar 2016 - Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit oralen Antidiabetika)

Anwendungsgebiet

Xultophy wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.

Vergleichstherapie

Metformin plus Humaninsulin

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [30].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016/19. April 2018 - Sitagliptin (gültig bis 1.10.2018)

Anwendungsgebiet

Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia®/Xelevia® indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

Als Monotherapie:

- bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit:

- Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.
- einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma (PPAR γ)-Agonisten (d.h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPAR γ -Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.²

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:

- einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem PPAR γ -Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.²

Januvia®/Xelevia® ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.

a) Für die Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist:

Vergleichstherapie

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) In Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Vergleichstherapie

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

c) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/ Unverträglichkeit nicht geeignet ist:

Vergleichstherapie

Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

e) In Kombination mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [29].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Sitagliptin/Metformin

Anwendungsgebiet

Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus:

Janumet®/Velmetia® ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der

höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.

Janumet®/Velmetia® ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.

Janumet®/Velmetia® ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma (PPAR γ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPAR γ -Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.²

Janumet®/Velmetia® ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

a) Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Vergleichstherapie

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken:

Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist.)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist.)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [27].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 – Saxagliptin

Anwendungsgebiet

Onglyza ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.²

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit

- Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.³

Als orale Dreifachtherapie

- in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

a) In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2 Die Monotherapie ist nicht Bestandteil des hier zugrunde liegenden, befristeten Beschlusses für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Saxagliptin.

3 Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt diese Wirkstoffkombination für die Nutzenbewertung von Saxagliptin nach § 35a SGB V.

G-BA, 2016 [28].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Saxagliptin/Metformin

Anwendungsgebiet

Komboglyze® ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Komboglyze® ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Komboglyze® ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.²

a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2 Die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff ist nicht Bestandteil des hier zugrunde liegenden, befristeten Beschlusses für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Saxagliptin/Metformin.

G-BA, 2015 [33].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juli 2015 – Dulaglutid

Anwendungsgebiet

Dulaglutid (Trulicity®) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als:

Monotherapie

- Sofern bei Patienten, für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.

Kombinationstherapie

- In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. Daten zu verschiedenen Kombinationen).

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung alleine nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) In der Zweifachkombinationstherapie mit einem oralen Antidiabetikum, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin):

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) In der Dreifachkombinationstherapie mit zwei oralen Antidiabetika, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) In Kombination mit Insulin, mit oder ohne orales Antidiabetikum, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

G-BA, 2015 [36].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015/ 16. Juli 2015 - Albiglutid

Anwendungsgebiet

Albiglutid (Eperzan®) ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als:

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 (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

a) In der 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senken

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2015 [37].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. August 2015 - Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus, Patienten ab 1 Jahr)

Anwendungsgebiet

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet vom 30. Januar 2015 (größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln), d. h. auf die Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

a) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Humaninsulin

Ausmaß des Zusatznutzens¹

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in der Monotherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Humaninsulin

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in Kombination mit anderen Antidiabetika:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Humaninsulin plus Metformin

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 Die vergleichende Bewertung erfolgt auf der Grundlage eines direkten Vergleichs von Insulin degludec in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin-Analogon (Insulin aspart) gegenüber der Kombination aus einem langwirksamen Insulin-Analogon (Insulin detemir) mit einem kurzwirksamen Insulin-Analogon (Insulin aspart).

G-BA, 2015 [19].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2013 / 23. Januar 2014 / 21. Mai 2015 – Vildagliptin

Anwendungsgebiet

Galvus®/Jalra®/Xiliarx® ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2

Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.

In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit

- Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist,
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist,
- einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.¹

In einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

Vildagliptin ist auch für die Anwendung in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

a) Monotherapie, bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt dieses Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung von Vildagliptin nach § 35a SGB V.

G-BA, 2015 [25].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. Februar 2015 - Canagliflozin/Metformin

Anwendungsgebiet

Vokanamet wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle:

- bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert,
- bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für Daten zu verschiedenen Kombinationstherapien)
- bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten.

a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [26].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. September 2013 / 23. Januar 2014 - Lixisenatid

Anwendungsgebiet

Lyxumia® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.

a) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Add-on Zweifach-Kombination mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin), wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Add-on Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

d) Add-on Kombination mit einem Basalinsulin mit oder ohne Metformin, wenn Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [35].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Oktober 2014 - Insulin degludec

Anwendungsgebiet

Insulin degludec (Tresiba®) ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

a) Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Humaninsulin

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin plus Humaninsulin

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Humaninsulin plus ggf. Metformin

(Hinweis: In der Kombination mit Bolusinsulin (ohne orales Antidiabetikum) im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [22].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Dezember 2014 - Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, Kombination mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten)

Anwendungsgebiet

Insulin degludec (Tresiba®) ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet (größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln), d. h. auf die Kombination von Insulin degludec mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin plus Humaninsulin

(Hinweis: Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

G-BA, 2014 [38].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Februar 2013 / 23. Januar 2014 – Linagliptin

Anwendungsgebiet

Trajenta® ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

als Monotherapie

- bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.

als Kombinationstherapie

- in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen,
- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

a) Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

b) Zweifachkombinationstherapie: Linagliptin + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [34].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2013 / 23. Januar 2014 - Linagliptin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne Metformin)

Anwendungsgebiet

Trajenta® ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

- in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin.

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist.)

Ausmaß des Zusatznutzens

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

G-BA, 2014 [18].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2013 / 23. Januar 2014 - Vildagliptin/Metformin

Anwendungsgebiet

Eucreas®/ Icandra®/ Zomarist® ist für die Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus indiziert:

- Eucreas®/ Icandra®/ Zomarist® ist für die Behandlung von Erwachsenen indiziert, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden.
- Eucreas®/ Icandra®/ Zomarist® ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. Dreifachkombinationstherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können.
- Eucreas®/ Icandra®/ Zomarist® ist als Dreifachkombinationstherapie mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

a) Zweifachkombination Vildagliptin/Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist.)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist.)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [24].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. September 2014 – Canagliflozin

Anwendungsgebiet

Invokana® wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als:

Monotherapie

- Bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird.

Kombinationstherapie

- Als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationstherapien).

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit Metformin)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit einem Sulfonylharnstoff)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

e) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [17].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2013 / 23. Januar 2014 - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus, Kombination mit einem Sulfonylharnstoff)

Anwendungsgebiet

Komboglyze® ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Vos RC, et al., 2016 [61].

Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control

Fragestellung

To assess the effects of insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin monotherapy for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control.

Methodik

Population:

- type 2 diabetes mellitus (according to the appropriate diagnostic criteria at the time) already on insulin therapy and inadequate glycaemic control

Intervention:

- insulin monotherapy

Komparator:

- combinations of insulin with one or more oral glucose-lowering agent

Endpunkte:

- All-cause mortality, Diabetes-related morbidity, Adverse events, Health-related quality of life, Patient satisfaction, Glycosylated HbA1c, Fasting glucose, Lipids, Insulin dose

Recherche/Suchzeitraum:

- To November 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 37 trials with 40 treatment comparisons involving 3 227 participants
- insulin monotherapy: once-daily long-acting, once-daily intermediate-acting, twice daily premixed insulin, basal-bolus regimens (multiple injections) compared to
- insulin in combination with
 - sulphonylureas (17 comparisons: glibenclamide = 11, glipizide = 2, tolazamide = 2, gliclazide = 1, glimepiride = 1), metformin (11 comparisons),
 - pioglitazone (four comparisons),
 - alpha-glucosidase inhibitors (four comparisons: acarbose = 3, miglitol = 1),
 - dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4 inhibitors) (three comparisons: vildagliptin = 1, sitagliptin = 1, saxagliptin = 1) and

- the combination of metformin and glimepiride (one comparison)
- duration of the interventions ranged from 2 to 12 months for parallel trials and two to four months for cross-over trials

Qualität der Studien:

- The majority of trials had an unclear risk of bias in several risk of bias domains. Fourteen trials showed a high risk of bias, mainly for performance and detection bias.

Studienergebnisse:

- No trials assessed **all-cause mortality, diabetes-related morbidity or health-related quality of life**
- **hypoglycaemic events**
 - no meta-analysis because of different definitions
 - in most trials insulin-sulphonylurea combination resulted in a higher number of mild episodes of hypoglycaemia, compared to the IM group (range: 2.2 to 6.1 episodes per participant in CT versus 2.0 to 2.6 episodes per participant in IM; low-quality evidence)
 - pioglitazone CT resulted in more mild to moderate hypoglycaemic episodes compared with IM (range 15 to 90 episodes versus 9 to 75 episodes, respectively; low-quality evidence)
 - in the other combinations comparable numbers of mild to moderate hypoglycaemic events (low-quality evidence)
- **additional weight gain**
 - addition of sulphonylureas resulted in an additional weight gain of 0.4 kg to 1.9 kg versus -0.8 kg to 2.1 kg in the IM group (220 participants; 7 trials; low-quality evidence)
 - pioglitazone CT caused more weight gain compared to IM: MD 3.8 kg (95% CI 3.0 to 4.6); $P < 0.01$; 288 participants; 2 trials; low-quality evidence
 - metformin CT associated with weight loss: MD -2.1 kg (95% CI -3.2 to -1.1), $P < 0.01$; 615 participants; 7 trials; low-quality evidence)
 - DPP-4 inhibitors CT showed weight gain of -0.7 to 1.3 kg versus 0.6 to 1.1 kg in the IM group (362 participants; 2 trials; low-quality evidence)
 - alpha-glucosidase CT compared to IM showed a MD of -0.5 kg (95% CI -1.2 to 0.3); $P = 0.26$; 241 participants; 2 trials; low-quality evidence
- Users of metformin CT (range 7% to 67% versus 5% to 16%), and alpha-glucosidase inhibitors CT (14% to 75% versus 4% to 35%) experienced more **gastro-intestinal adverse effects** compared to participants on IM.
- Two trials reported a higher frequency of **oedema** with the use of pioglitazone CT (range: 16% to 18% versus 4% to 7% IM).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The addition of all oral glucose-lowering agents in people with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control who are on insulin therapy has positive effects on glycaemic control and insulin requirements. The addition of sulphonylureas results in more hypoglycaemic events. Additional weight gain can only be avoided by adding metformin to insulin. Other well-known adverse effects of oral glucose lowering agents have to be taken into account when prescribing oral glucose-lowering agents in addition to insulin therapy.

3.3 Systematische Reviews

Zheng SL et al., 2018 [68].

Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis

Fragestellung

The purpose of this network meta-analysis was to compare the efficacy of SGLT-2 inhibitors, DPP-4 inhibitors, and GLP-1 agonists in reducing mortality and cardiovascular outcomes in participants with type 2 diabetes and their relative safety profiles

Methodik

Population:

- Patients with T2DM

Intervention/Komparator:

- SGLT-2 inhibitors, GLP-1 agonists, and DPP-4 inhibitors at market-approved doses with each other or with a control group (defined as placebo or no treatment)

Endpunkte:

- primary outcome: all-cause mortality.
- Secondary outcomes: cardiovascular mortality, heart failure events, myocardial infarction (MI) (all and nonfatal), unstable angina, and stroke (all and nonfatal).
- Safety end points: adverse events (any, serious, and leading to study withdrawal), and hypoglycemia (minor and major)
- Cardiovascular outcome trials:
 - composite cardiovascular outcome (cardiovascular mortality, nonfatal MI, nonfatal stroke)
 - Additional drug class-specific safety end points (UTI, GI, acute pancreatitis, retinopathy)

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to October 11, 2017 MEDLINE, EMBASE, and CENTRAL

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration risk of bias tool
- Egger test to identify asymmetry

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 236 RCTs with 176 310 participants (Network plot Anhang 1)

Included studies on each comparator

Drug Type	No. of Trials	Total No. Randomized
DPP-4 inhibitor vs control	83	67 958
GLP-1 agonist vs control	65	55 740
SGLT-2 inhibitor vs control	65	40 009
DPP-4 inhibitor vs GLP-1 agonist	14	8024
DPP-4 inhibitor vs SGLT-2 inhibitor	8	4121
GLP-1 agonist vs SGLT-2 inhibitor	1	458

- cardiovascular outcome trials: 9 with 87 162 participants

Charakteristika der Population:

- The baseline characteristics of studies were deemed sufficiently similar based on sex, age, body mass index (BMI), and hemoglobin A1c (HbA1c) levels to permit network comparison. Baseline cardiovascular disease and background medical therapy for participants in cardiovascular outcome trials were deemed similar, although 2 studies enrolled participants after being diagnosed with acute coronary syndrome.

Qualität der Studien:

- 104 (44.1%) were low risk of bias across all domains. Three (1.3%) were high risk of bias for allocation concealment, 16 (6.8%) for blinding, and 58 (24.6%) for attrition bias. No studies were high risk of bias for sequence allocation or detection.
- There was no evidence of publication bias (Egger test, 0.10; P = .27)

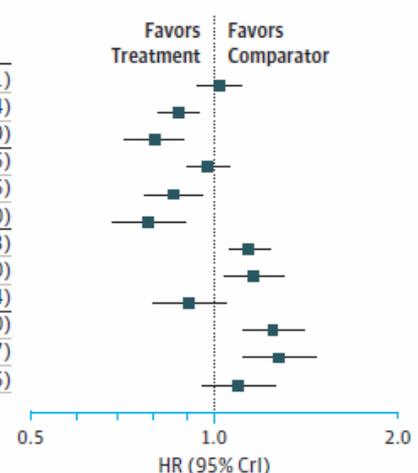
Studienergebnisse:

- Mortality

A Primary outcome: all-cause mortality, 97 trials; $I^2=12\%$

Treatment	Comparator	Absolute RD (95% CrI), %	HR (95% CrI)
DPP-4 inhibitor	vs Control	0.1 (-0.3 to 0.6)	1.02 (0.94 to 1.11)
GLP-1 agonist		-0.6 (-1.0 to -0.3)	0.88 (0.81 to 0.94)
SGLT-2 inhibitor		-1.0 (-1.5 to -0.6)	0.80 (0.71 to 0.89)
Control	vs DPP-4 inhibitor	-0.1 (-0.4 to 0.2)	0.98 (0.90 to 1.06)
GLP-1 agonist		-0.5 (-0.9 to -0.2)	0.86 (0.77 to 0.96)
SGLT-2 inhibitor		-0.9 (-1.2 to -0.4)	0.78 (0.68 to 0.90)
Control	vs GLP-1 agonist	0.6 (0.3 to 1.0)	1.14 (1.06 to 1.23)
DPP-4 inhibitor		0.7 (0.2 to 1.3)	1.17 (1.04 to 1.30)
SGLT-2 inhibitor		-0.4 (-0.9 to 0.2)	0.91 (0.79 to 1.04)
Control	vs SGLT-2 inhibitor	0.9 (0.4 to 1.5)	1.25 (1.12 to 1.40)
DPP-4 inhibitor		1.0 (0.4 to 1.7)	1.28 (1.11 to 1.47)
GLP-1 agonist		0.4 (-0.1 to 0.9)	1.10 (0.96 to 1.26)

Treatment	No. of Trials	No. With Events (%)	Total No. of Patients
Control	88	2955 (5.2)	57022
DPP-4 inhibitor	49	1171 (3.9)	30178
GLP-1 agonist	32	1195 (4.4)	27373
SGLT-2 inhibitor	29	714 (3.6)	19587

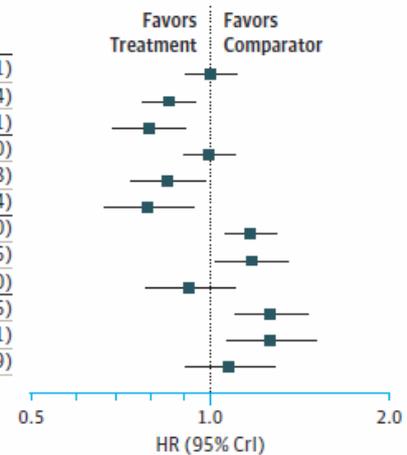


- Cardiovascular mortality

B Cardiovascular mortality, 56 trials; $I^2 = 19\%$

Treatment	Comparator	Absolute RD (95% CrI), %	HR (95% CrI)
DPP-4 inhibitor	vs Control	0.0 (-0.3 to 0.4)	1.00 (0.91 to 1.11)
GLP-1 agonist		-0.5 (-0.8 to -0.1)	0.85 (0.77 to 0.94)
SGLT-2 inhibitor		-0.8 (-1.1 to -0.3)	0.79 (0.69 to 0.91)
Control	vs DPP-4 inhibitor	0.0 (-0.3 to 0.3)	1.00 (0.90 to 1.10)
GLP-1 agonist		-0.5 (-0.8 to -0.1)	0.85 (0.74 to 0.98)
SGLT-2 inhibitor		-0.7 (-1.1 to -0.2)	0.79 (0.66 to 0.94)
Control	vs GLP-1 agonist	0.5 (0.2 to 0.9)	1.17 (1.06 to 1.30)
DPP-4 inhibitor		0.5 (0.1 to 1.1)	1.18 (1.02 to 1.36)
SGLT-2 inhibitor		-0.2 (-0.7 to 0.3)	0.93 (0.78 to 1.10)
Control	vs SGLT-2 inhibitor	0.8 (0.3 to 1.3)	1.27 (1.10 to 1.46)
DPP-4 inhibitor		0.8 (0.2 to 1.5)	1.27 (1.07 to 1.51)
GLP-1 agonist		0.2 (-0.3 to 0.8)	1.08 (0.91 to 1.29)

Treatment	No. of Trials	No. With Events (%)	Total No. of Patients
Control	50	1833 (3.6)	50869
DPP-4 inhibitor	27	763 (3.1)	24519
GLP-1 agonist	19	704 (3.0)	23554
SGLT-2 inhibitor	19	468 (2.5)	18407

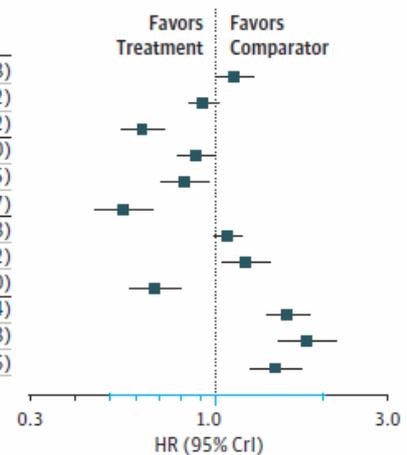


• Heart failure

C Heart failure events, 58 trials; $I^2 = 19\%$

Treatment	Comparator	Absolute RD (95% CrI), %	HR (95% CrI)
DPP-4 inhibitor	vs Control	0.4 (0.0 to 0.8)	1.13 (1.00 to 1.28)
GLP-1 agonist		-0.2 (-0.5 to 0.1)	0.93 (0.84 to 1.02)
SGLT-2 inhibitor		-1.1 (-1.3 to -0.8)	0.62 (0.54 to 0.72)
Control	vs DPP-4 inhibitor	-0.3 (-0.5 to 0.0)	0.88 (0.78 to 1.00)
GLP-1 agonist		-0.4 (-0.7 to -0.1)	0.82 (0.70 to 0.95)
SGLT-2 inhibitor		-1.1 (-1.3 to -0.8)	0.55 (0.46 to 0.67)
Control	vs GLP-1 agonist	0.2 (-0.1 to 0.5)	1.08 (0.98 to 1.18)
DPP-4 inhibitor		0.6 (0.1 to 1.1)	1.22 (1.05 to 1.42)
SGLT-2 inhibitor		-0.9 (-1.2 to -0.5)	0.67 (0.57 to 0.80)
Control	vs SGLT-2 inhibitor	1.0 (0.6 to 1.4)	1.60 (1.39 to 1.84)
DPP-4 inhibitor		1.3 (0.8 to 2.0)	1.81 (1.50 to 2.18)
GLP-1 agonist		0.8 (0.4 to 1.3)	1.48 (1.25 to 1.76)

Treatment	No. of Trials	No. With Events (%)	Total No. of Patients
Control	55	1370 (2.8)	48362
DPP-4 inhibitor	24	544 (2.4)	22327
GLP-1 agonist	21	638 (2.7)	23363
SGLT-2 inhibitor	19	266 (1.7)	15989



• Unstable Angina:

- There was no significant difference between drug classes. No drug class was associated with reduction in unstable angina

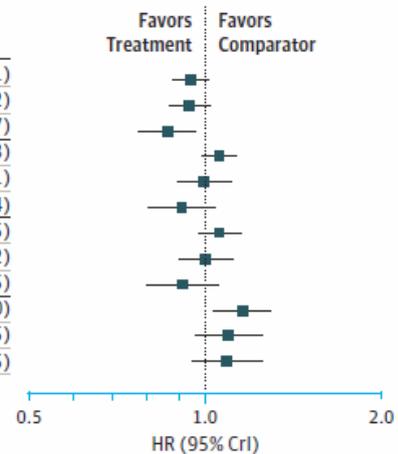
• Myocardial infarction:

- SGLT-2 inhibitors: nonfatal MIs (HR, 0.84 [95% CrI, 0.72 to 0.98]; absolute RD, -0.8% [95% CrI, -1.4% to -0.1%]) compared with the control groups.

A All myocardial infarction, 97 trials; $I^2 = 15\%$

Treatment	Comparator	Absolute RD (95% CrI), %	HR (95% CrI)
DPP-4 inhibitor	vs Control	-0.2 (-0.5 to 0.0)	0.94 (0.88 to 1.01)
GLP-1 agonist		-0.2 (-0.5 to 0.1)	0.94 (0.87 to 1.02)
SGLT-2 inhibitor		-0.6 (-0.9 to -0.1)	0.86 (0.77 to 0.97)
Control		0.1 (0.0 to 0.3)	1.06 (0.99 to 1.13)
GLP-1 agonist	vs DPP-4 inhibitor	0.0 (-0.2 to 0.2)	1.00 (0.90 to 1.11)
SGLT-2 inhibitor		-0.2 (-0.4 to 0.1)	0.91 (0.80 to 1.04)
Control		0.3 (-0.1 to 0.6)	1.06 (0.98 to 1.15)
DPP-4 inhibitor	vs GLP-1 agonist	0.0 (-0.4 to 0.5)	1.00 (0.90 to 1.12)
SGLT-2 inhibitor		-0.3 (-0.9 to 0.2)	0.92 (0.80 to 1.05)
Control		0.4 (0.1 to 0.8)	1.16 (1.04 to 1.30)
DPP-4 inhibitor	vs SGLT-2 inhibitor	0.3 (-0.1 to 0.6)	1.10 (0.96 to 1.25)
GLP-1 agonist		0.2 (-0.1 to 0.6)	1.09 (0.95 to 1.25)

Treatment	No. of Trials	No. With Events (%)	Total No. of Patients
Control	87	2133 (4.0)	53099
DPP-4 inhibitor	50	616 (2.2)	27462
GLP-1 agonist	30	1140 (4.3)	26400
SGLT-2 inhibitor	32	505 (2.5)	19958



- Stroke:
 - No drug class was associated with reduction in all stroke compared with the control groups; however, GLP-1 agonists were associated with reduction in nonfatal stroke compared with the control groups (HR, 0.87 [95%CrI, 0.76 to 0.99]; absolute RD -0.3% [95%CrI, -0.5% to -0.02%]).
 - There was no associated difference between drug classes for nonfatal stroke.

Safety Endpoints

- any hypoglycemia:
 - DPP-4 inhibitors (HR, 1.29 [95% CrI, 1.12 to 1.50]); GLP-1 agonists (HR, 1.44 [95% CrI, 1.25 to 1.66]), and SGLT-2 inhibitors (HR, 1.24 [95% CrI, 1.06 to 1.45]) were all associated with increased risk compared with the control groups
 - no significant differences for major hypoglycaemia
 - no difference between drug classes for any or major hypoglycemia.
- Serious adverse events: SGLT-2 inhibitors associated with a reduction compared with the control groups (HR, 0.90 [95%CrI, 0.85 to 0.96]), DPP-4 inhibitor (HR, 0.91 [95% CrI, 0.84 to 0.98], and GLP-1 agonist (HR, 0.92 [95%CrI, 0.85 to 0.99]).
- adverse events leading to trial withdrawal: GLP-1 agonists increased risk compared with the control groups (HR, 2.00 [95%CrI, 1.70 to 2.37]), SGLT-2 inhibitors (HR, 1.80 [95% CrI, 1.44 to 2.25]), and DPP-4 inhibitors (HR, 1.93 [95%CrI, 1.59 to 2.35]).

Cardiovascular Outcome Trials:

- composite cardiovascular outcome: only SGLT-2 inhibitors (HR, 0.88 [95%CrI, 0.79 to 0.97]) and GLP-1 agonists (HR, 0.91 [95%CrI, 0.85 to 0.96]) with reduction compared to placebo; UTI and lower limb amputation not significant.
- Genital infections: SGLT-2 inhibitors with an increased risk (RR, 4.19 [95% CI, 3.45 to 5.09])
- Acute pancreatitis DPP4 inhibitors with an increased risk (RR, 1.58 [95% CI, 1.04 to 2.39]); GLP1 not significant

Individual Drug Types:

- For 16 individual drug types compared with the control groups, all-cause mortality was reduced only with 1 SGLT-2 inhibitor: empagliflozin (HR, 0.68 [95% CrI, 0.57 to 0.82]), and 2 GLP-1 agonists: liraglutide (HR, 0.85 [95% CrI, 0.75 to 0.98]) and exenatide (HR, 0.86 [95% CrI, 0.77 to 0.97]).
- No DPP-4 inhibitor individually reduced all-cause mortality.

Drug Class Rankings:

- For all-cause and cardiovascular mortality, SGLT-2 inhibitors were most likely to rank best, GLP-1 agonists second best, and DPP-4 inhibitors worst.
- The SGLT-2 inhibitors were most likely to rank best for heart failure and MI outcomes
- GLP-1 agonists were most likely to rank best for stroke outcomes.

Frequentist Meta-analysis:

- Frequentist network meta-analysis findings were similar to those using the Bayesian approach

Fazit der Autoren

In this network meta-analysis, the use of SGLT-2 inhibitors or GLP-1 agonists was associated with lower mortality than DPP-4 inhibitors or placebo or no treatment. Use of DPP-4 inhibitors was not associated with lower mortality than placebo or no treatment.

Kommentare zum Review

The British Heart Foundation had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication

Zhuang XD, et al., 2018 [70].

Comparative cardiovascular outcomes in the era of novel anti-diabetic agents: a comprehensive network meta-analysis of 166,371 participants from 170 randomized controlled trials

Fragestellung

to evaluate whether differences in CV outcomes exist between novel anti-diabetic medications, including dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP4i), glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP1ra), and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i), and the more traditional classes of drugs, including insulin (INS), metformin (MET), sulfonylureas (SU) and thiazolidinedione (TZD).

Methodik

Population:

- Patients with T2DM

Intervention:

- DPP4i, GLP1ra and SGLT2i

Komparator:

- Placebo, MET, SU, TZD, Insulin and another novel anti-diabetic drug mentioned above

Endpunkte:

- Major adverse cardiovascular events (MACE), consisting of CV death, non-fatal myocardial infarction (MI), non-fatal stroke, and unstable angina or hospitalization for unstable angina
- Mortality
- Severe hypoglycemia (hypoglycemia episode requiring the assistance of another person or medical assistance)

Recherche/Suchzeitraum:

- Between Jan 1, 1980, and June 30, 2016 in MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library Central Register of Controlled Trials

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration handbook, tool with 7 Items

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 170 RCTs including 166,371 adults
- Seven drug classes were compared with PLA or each other: DPP4i, GLP1ra, SGLT2i, MET, SU, TZD and INS
- For individual comparison, 18 treatment groups were analyzed

Charakteristika der Population:

- Treatment duration ranged from 24 to 208 weeks.
- Ten studies enrolled subjects with high CV risk (65,650 patients),
- 9 studies were exclusively of patients with renal impairment (1349 patients).

Qualität der Studien:

- Overall quality of studies was good; some studies without details about randomization and allocation concealment; only few RCTs at low risk of bias in every question-based entry

Studienergebnisse:

- MET not presented in the ranking as it was used as background treatment in most trials.
- MACE and mortality of anti-diabetic agents compared with sulfonylurea (categorized and individual agents)

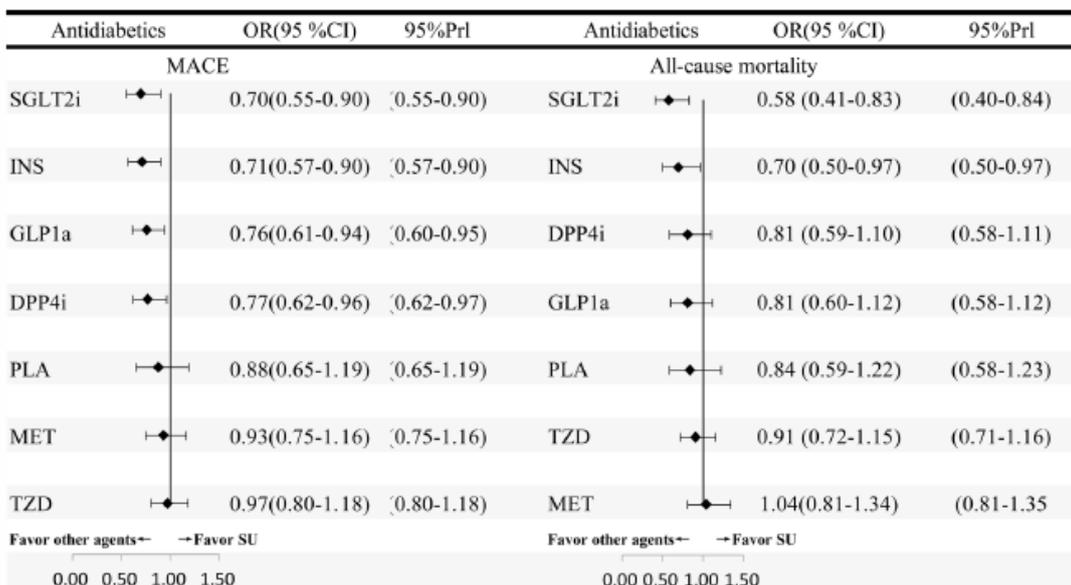
SGLT2i	0.84 (0.67,1.04)	0.72 (0.57,0.91)	0.72 (0.60,0.87)	0.69 (0.43,1.11)	0.64 (0.42,0.97)	0.58 (0.41,0.83)
0.99 (0.85,1.15)	INS	0.86 (0.73,1.00)	0.87 (0.77,0.97)	0.83 (0.53,1.30)	0.77 (0.52,1.13)	0.70 (0.50,0.97)
0.93 (0.81,1.07)	0.94 (0.85,1.05)	GLP1ra	1.01 (0.91,1.13)	0.97 (0.62,1.50)	0.90 (0.62,1.30)	0.81 (0.60,1.12)
0.91 (0.80,1.03)	0.92 (0.85,1.01)	0.98 (0.92,1.05)	DPP4i	0.95 (0.61,1.48)	0.89 (0.61,1.28)	0.81 (0.59,1.10)
0.80 (0.56,1.15)	0.81 (0.57,1.16)	0.86 (0.61,1.22)	0.88 (0.62,1.25)	PLA	0.93 (0.64,1.36)	0.84 (0.59,1.22)
0.72 (0.54,0.97)	0.73 (0.56,0.97)	0.78 (0.59,1.02)	0.79 (0.61,1.04)	0.90 (0.66,1.24)	TZD	0.91 (0.72,1.15)
0.70 (0.55,0.90)	0.71 (0.57,0.90)	0.76 (0.61,0.94)	0.77 (0.62,0.96)	0.88 (0.65,1.19)	0.97 (0.80,1.18)	SU

 MACE (OR with 95%CI)
 All-cause mortality (OR with 95%CI)

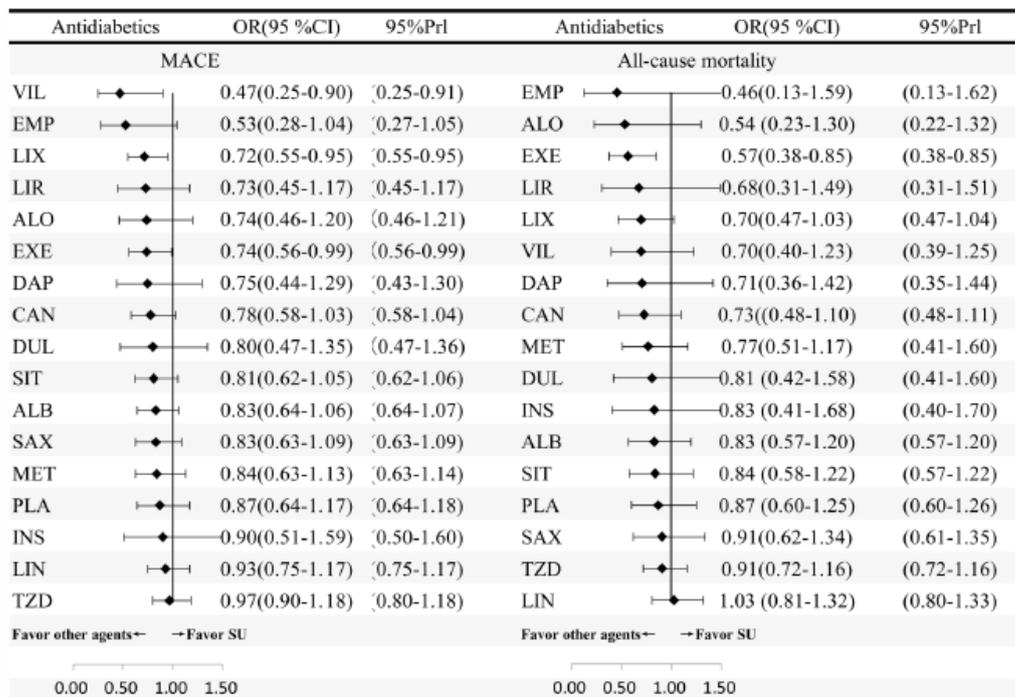
• Comparisons of the drugs on MACE and all-cause mortality

VIL	1.54 (0.40,5.94)	1.01 (0.54,1.89)	1.24 (0.66,2.33)	1.03 (0.40,2.60)	1.29 (0.47,3.55)	0.96 (0.51,1.84)	0.98 (0.42,2.31)	0.86 (0.38,1.98)	0.84 (0.45,1.55)	0.85 (0.46,1.56)	0.77 (0.41,1.44)	0.81 (0.43,1.53)	0.85 (0.35,2.06)	0.68 (0.37,1.25)	0.77 (0.42,1.40)	0.70 (0.40,1.23)
0.88 (0.35,2.20)	EMP	0.66 (0.19,2.31)	0.81 (0.23,2.85)	0.67 (0.16,2.81)	0.84 (0.19,3.72)	0.63 (0.18,2.23)	0.64 (0.16,2.56)	0.56 (0.14,2.22)	0.55 (0.16,1.91)	0.55 (0.16,1.92)	0.50 (0.14,1.77)	0.53 (0.15,1.91)	0.55 (0.14,2.16)	0.44 (0.13,1.53)	0.50 (0.14,1.77)	0.46 (0.13,1.59)
0.65 (0.33,1.28)	0.74 (0.38,1.46)	LIX	1.23 (0.97,1.55)	1.02 (0.48,2.17)	1.28 (0.54,3.03)	0.96 (0.74,1.24)	0.98 (0.52,1.84)	0.86 (0.46,1.58)	0.83 (0.69,1.00)	0.84 (0.73,0.97)	0.77 (0.63,0.94)	0.80 (0.49,1.31)	0.84 (0.40,1.78)	0.67 (0.43,1.06)	0.76 (0.49,1.18)	0.70 (0.47,1.03)
0.63 (0.32,1.25)	0.72 (0.36,1.42)	0.97 (0.82,1.15)	EXE	0.83 (0.39,1.77)	1.04 (0.44,2.49)	0.78 (0.58,1.04)	0.79 (0.42,1.52)	0.70 (0.37,1.30)	0.68 (0.54,0.84)	0.68 (0.57,0.82)	0.62 (0.49,0.79)	0.65 (0.39,1.08)	0.68 (0.32,1.46)	0.55 (0.35,0.87)	0.62 (0.40,0.97)	0.57 (0.38,0.85)
0.65 (0.30,1.43)	0.74 (0.33,1.63)	1.00 (0.62,1.60)	1.03 (0.64,1.66)	LIR	1.26 (0.41,3.85)	0.94 (0.43,2.04)	0.96 (0.37,2.51)	0.84 (0.33,2.17)	0.82 (0.39,1.74)	0.83 (0.39,1.74)	0.75 (0.35,1.61)	0.79 (0.34,1.82)	0.83 (0.30,2.30)	0.66 (0.29,1.49)	0.75 (0.34,1.68)	0.68 (0.31,1.49)
0.64 (0.29,1.40)	0.72 (0.33,1.58)	0.98 (0.62,1.58)	1.00 (0.62,1.64)	0.98 (0.51,1.86)	ALO	0.75 (0.31,1.80)	0.76 (0.27,2.17)	0.67 (0.24,1.87)	0.65 (0.28,1.52)	0.66 (0.28,1.54)	0.63 (0.25,1.42)	0.63 (0.25,1.58)	0.53 (0.22,1.96)	0.60 (0.22,1.27)	0.54 (0.25,1.45)	0.54 (0.23,1.30)
0.61 (0.31,1.20)	0.69 (0.35,1.37)	0.93 (0.77,1.13)	0.96 (0.78,1.18)	0.94 (0.58,1.52)	0.96 (0.58,1.57)	CAN	1.02 (0.53,1.97)	0.89 (0.47,1.69)	0.87 (0.68,1.12)	0.88 (0.70,1.09)	0.88 (0.62,1.04)	0.88 (0.50,1.40)	0.88 (0.41,1.89)	0.70 (0.44,1.13)	0.80 (0.51,1.26)	0.73 (0.48,1.10)
0.63 (0.27,1.44)	0.71 (0.31,1.64)	0.96 (0.57,1.64)	0.99 (0.58,1.70)	0.97 (0.49,1.92)	0.99 (0.50,1.97)	1.03 (0.60,1.78)	DAP	0.88 (0.37,2.06)	0.85 (0.45,1.60)	0.86 (0.46,1.60)	0.79 (0.42,1.48)	0.82 (0.38,1.75)	0.86 (0.33,2.23)	0.69 (0.33,1.43)	0.78 (0.38,1.61)	0.71 (0.36,1.42)
0.59 (0.26,1.33)	0.67 (0.30,1.51)	0.90 (0.56,1.47)	0.93 (0.57,1.52)	0.91 (0.47,1.75)	0.93 (0.48,1.80)	0.97 (0.59,1.60)	0.94 (0.47,1.89)	DUL	0.97 (0.53,1.78)	0.98 (0.54,1.78)	0.90 (0.49,1.65)	0.94 (0.46,1.93)	0.98 (0.39,2.49)	0.79 (0.39,1.59)	0.89 (0.45,1.78)	0.81 (0.42,1.58)
0.58 (0.30,1.14)	0.66 (0.34,1.29)	0.89 (0.77,1.03)	0.92 (0.78,1.08)	0.90 (0.56,1.44)	0.91 (0.57,1.47)	0.96 (0.80,1.15)	0.93 (0.55,1.57)	0.99 (0.61,1.60)	SIT	1.01 (0.89,1.14)	0.92 (0.77,1.11)	0.96 (0.60,1.56)	1.01 (0.48,2.12)	0.81 (0.52,1.25)	0.92 (0.60,1.40)	0.84 (0.58,1.22)
0.57 (0.29,1.11)	0.65 (0.33,1.27)	0.88 (0.79,0.98)	0.90 (0.79,1.03)	0.88 (0.55,1.40)	0.90 (0.56,1.44)	0.94 (0.81,1.10)	0.91 (0.54,1.53)	0.97 (0.60,1.56)	0.98 (0.89,1.08)	ALB	0.91 (0.79,1.05)	0.95 (0.59,1.53)	1.00 (0.48,2.09)	0.80 (0.52,1.23)	0.91 (0.60,1.37)	0.83 (0.57,1.20)
0.57 (0.29,1.11)	0.64 (0.33,1.27)	0.87 (0.75,1.01)	0.90 (0.75,1.06)	0.87 (0.54,1.40)	0.89 (0.55,1.44)	0.93 (0.77,1.12)	0.90 (0.53,1.54)	0.96 (0.59,1.56)	0.97 (0.84,1.13)	0.99 (0.89,1.10)	SAX	1.05 (0.64,1.71)	1.10 (0.52,2.32)	0.88 (0.56,1.38)	1.00 (0.65,1.53)	0.91 (0.62,1.34)
0.54 (0.27,1.08)	0.62 (0.30,1.26)	0.83 (0.57,1.22)	0.86 (0.58,1.27)	0.84 (0.49,1.44)	0.86 (0.49,1.49)	0.87 (0.60,1.33)	0.87 (0.47,1.59)	0.92 (0.51,1.65)	0.94 (0.64,1.36)	0.95 (0.66,1.38)	0.96 (0.65,1.41)	PLA	1.05 (0.48,2.29)	0.84 (0.54,1.30)	0.95 (0.65,1.39)	0.87 (0.60,1.25)
0.53 (0.22,1.23)	0.60 (0.26,1.37)	0.81 (0.45,1.46)	0.83 (0.46,1.51)	0.81 (0.39,1.67)	0.83 (0.40,1.69)	0.84 (0.47,1.58)	0.84 (0.39,1.80)	0.89 (0.42,1.88)	0.90 (0.50,1.63)	0.92 (0.51,1.65)	0.93 (0.51,1.68)	0.97 (0.51,1.82)	INS	0.80 (0.39,1.65)	0.91 (0.43,1.90)	0.83 (0.41,1.68)
0.51 (0.26,1.00)	0.57 (0.30,1.10)	0.80 (0.56,1.07)	0.78 (0.57,1.11)	0.78 (0.46,1.30)	0.79 (0.49,1.30)	0.83 (0.59,1.17)	0.80 (0.45,1.43)	0.86 (0.49,1.49)	0.87 (0.63,1.19)	0.88 (0.65,1.21)	0.88 (0.64,1.23)	0.93 (0.64,1.34)	0.96 (0.54,1.70)	LIN	1.13 (0.81,1.60)	1.03 (0.81,1.32)
0.49 (0.25,0.94)	0.55 (0.28,1.09)	0.74 (0.54,1.02)	0.77 (0.56,1.06)	0.75 (0.45,1.23)	0.76 (0.46,1.26)	0.80 (0.58,1.10)	0.77 (0.44,1.36)	0.82 (0.48,1.42)	0.83 (0.61,1.13)	0.85 (0.63,1.14)	0.86 (0.63,1.17)	0.89 (0.65,1.23)	0.92 (0.51,1.67)	0.96 (0.72,1.28)	TZD	0.91 (0.72,1.16)
0.47 (0.25,0.90)	0.53 (0.28,1.04)	0.72 (0.55,0.95)	0.74 (0.56,0.99)	0.73 (0.45,1.17)	0.74 (0.46,1.20)	0.78 (0.58,1.03)	0.75 (0.44,1.29)	0.80 (0.47,1.35)	0.81 (0.62,1.05)	0.83 (0.64,1.06)	0.83 (0.63,1.09)	0.87 (0.64,1.17)	0.90 (0.51,1.59)	0.93 (0.75,1.17)	0.97 (0.80,1.18)	SU

• MACE and mortality of anti-diabetic agents compared with sulfonylurea (categorized agents)
Treatments are ranked by surface under the cumulative ranking (SUCRA) values.



- MACE and mortality of anti-diabetic agents compared with sulfonylurea (individual agents) Treatments are ranked by surface under the cumulative ranking (SUCRA) values.



Anmerkung/Fazit der Autoren

First, among anti-diabetic agents included in the network, SGLT2i in class comparisons, and vildagliptin in individual comparisons, respectively ranked first in terms of MACE. Furthermore, when compared with other individual or classes of drugs, SU are associated with the highest risks of MACE and all-cause mortality. Finally, the ranking of CV risk was linearly correlated with the ranking of severe hypoglycemia risk by individual comparisons, with SU displaying the highest risks in both endpoints.

Yoon JH et al., 2018 [66].

Comparison of non-insulin antidiabetic agents as an add-on drug to insulin therapy in type 2 diabetes: a network meta-analysis

Fragestellung

we performed a systematic review with a network meta-analysis to evaluate the comparative efficacy and safety of DPP4i, GLP-1RA, SGLT2i, and TZD as an adjunctive treatment in patients with poorly controlled T2DM on insulin therapy.

Methodik

Population:

- patients with T2DM

Intervention/Komparator:

- DPP4i, GLP-1RA, SGLT2i, or TZD as an add-on drug to pre-existing insulin therapy
- concurrent use of other anti-diabetic agents was allowed

Endpunkte:

- primary outcome, the change in HbA1c from baseline
- secondary outcomes, the change in FPG levels, body weight, insulin dose and the proportion of patients achieving HbA1c goals; and as a safety outcome, the risk of hypoglycemia

Recherche/Suchzeitraum:

- To April 2016 in Medline, Embase, CENTRAL, and ClinicalTrials.gov

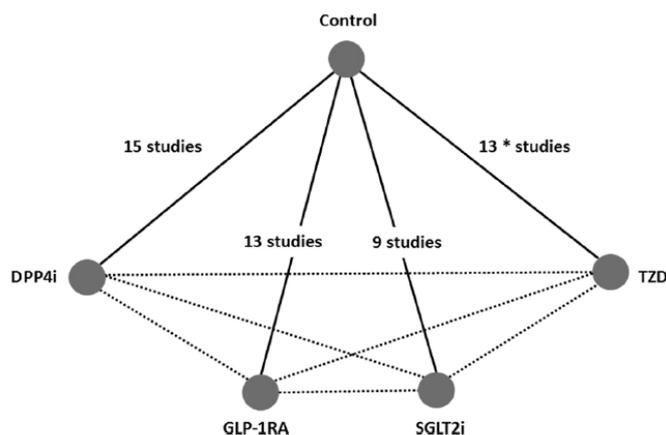
Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

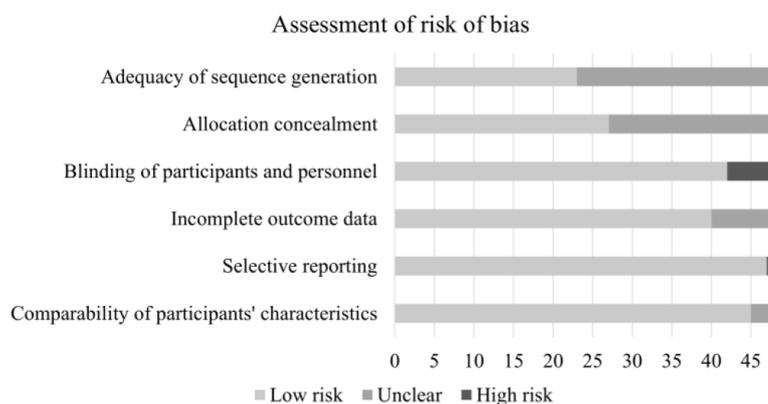
- 50 RCTs with 15,494 randomized participants
- No study with head-to-head comparisons between the non-insulin agents was found
- Structure of the network formed by interventions and both direct and indirect comparisons for primary outcomes.



Charakteristika der Population:

- insulin regimens classified into 2 categories: a stable insulin dose group (n=26) and an insulin dose titration group (n=19); 5 studies could not be classified

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Table: Pairwise results of comparisons between antidiabetic agents as an add-on to pre-existing insulin therapy from network meta-analyses adjusted by study-level covariates.

Difference in mean change of HbA1c from baseline (95% credible interval), %				
Control	-0.54(-0.68, -0.39)	-0.84(-1.00, -0.69)	-0.66(-0.84, -0.48)	-0.73(-0.93, -0.52)
—	DPP4i	-0.30(-0.52, -0.09)	-0.11(-0.36, 0.12)	-0.18(-0.44, 0.07)
—	—	GLP-1RA	0.19(-0.06, 0.43)	0.11(-0.16, 0.40)
—	—	—	SGLT2i	-0.07(-0.33, 0.20)
—	—	—	—	TZD
Difference in mean change of FPG from baseline (95% credible interval), mg/dL [mmol/L]				
Control	-11.42(-15.47, -7.36) [-0.63(-0.86, -0.41)]	-9.96(-14.55, -5.38) [-0.55(-0.81, -0.30)]	-24.14(-29.64, -18.54) [-1.34(-1.65, -1.03)]	-19.57(-24.78, -14.25) [-1.09(-1.38, -0.79)]
—	DPP4i	1.48(-4.58, 7.42) [0.08(-0.25, 0.41)]	-12.72(-19.53, -5.82) [-0.71(-1.08, -0.32)]	-8.12(-14.79, -1.37) [-0.45(-0.82, -0.08)]
—	—	GLP-1RA	-14.17(-21.69, -6.73) [-0.79(-1.20, -0.37)]	-9.61(-16.65, 2.38) [-0.53(-0.92, 0.13)]
—	—	—	SGLT2i	4.61(-2.93, 12.11) [0.26(-0.16, 0.67)]
—	—	—	—	TZD
Difference in mean change of body weight from baseline (95% credible interval), kg				
Control	-0.10(-0.83, 0.64)	-2.20(-2.87, -1.57)	-1.75(-2.65, -0.85)	2.58(1.63, 3.48)
—	DPP4i	-2.11(-3.11, -1.15)	-1.65(-2.81, -0.47)	2.67(1.46, 3.82)
—	—	GLP-1RA	0.46(-0.64, 1.58)	4.78(3.63, 5.90)
—	—	—	SGLT2i	4.32(2.98, 5.60)
—	—	—	—	TZD
Relative proportion of participants attaining HbA1c levels of <7% (95% credible interval)				
Control	2.68(1.80, 3.81)	3.70(2.89, 4.67)	1.83(0.64, 3.90)	2.18(1.12, 3.58)
—	DPP4i	1.43(0.93, 2.15)	0.72(0.21, 1.69)	0.84(0.39, 1.51)
—	—	GLP-1RA	0.50(0.16, 1.11)	0.60(0.29, 1.02)
—	—	—	SGLT2i	1.48(0.42, 3.81)
—	—	—	—	TZD
Difference in mean change of daily insulin dose from baseline (95% credible interval), IU/day				
Control	-3.87(-7.70, -0.10)	-8.61(-12.34, -5.00)	-4.64(-9.62, 0.32)	-11.97(-15.48, -8.41)
—	DPP4i	-4.76(-9.68, 0.16)	-0.79(-6.99, 5.51)	-8.09(-13.26, -2.88)
—	—	GLP-1RA	3.94(-2.23, 10.14)	-3.36(-8.33, 1.74)
—	—	—	SGLT2i	-7.29(-13.45, -1.12)
—	—	—	—	TZD
Relative risk of hypoglycemia (95% credible interval)				
Control	1.06(0.85, 1.32)	1.37(1.08, 1.71)	1.22(0.88, 1.67)	1.94(1.39, 2.62)
—	DPP4i	1.30(0.94, 1.77)	1.15(0.78, 1.70)	1.83(1.23, 2.65)
—	—	GLP-1RA	0.89(0.60, 1.32)	1.41(0.95, 2.06)
—	—	—	SGLT2i	1.59(1.01, 2.49)
—	—	—	—	TZD

- weighted mean changes in HbA1c: large extent of within-group heterogeneity (I² = 94.5% DPP4i, 97.9% GLP-1RA, 94.7% SGLT2i, and 80.5% TZD). Considerable between-group heterogeneity was also observed (P < 0.0001).
- Table: Probabilities (%) of being the highest-ranked group for each study outcome

	DPP4i	GLP-1RA	SGLT2i	TZD
Reduction of HbA1c from baseline	0.13	77.14	4.21	18.52
Reduction of FPG from baseline	0.00	0.00	88.94	11.06
Reduction of body weight from baseline	0.00	79.64	20.36	0.00
Proportion of HbA1c <7%	4.64	88.76	4.14	2.46
Reduction of insulin dose from baseline	0.00	9.55	0.79	89.61
Risk of hypoglycemia	0.00	3.82	1.88	94.24

Anmerkung/Fazit der Autoren

The principal findings of our study are as follows: (1) GLP-1RA showed the greatest effect on HbA1c reduction, followed by TZD, SGLT2i, and DPP4i; (2) the reduction in FPG was higher with SGLT2i than with DPP4i and GLP1-RA; (3) GLP-1RA and SGLT2i were associated with body weight reduction, whereas TZD increased body weight; (4) TZD and GLP-1RA reduced total daily insulin requirements; (5) the risk of hypoglycemia was increased with TZD and GLP-1RA.

Kommentare zum Review

Die Endpunkte sind zum Teil Laborparameter. Weiterhin war die Studiendauer bei einigen Studien mit 12 oder 16 Wochen relativ kurz.

The studies included in our analysis had different baseline characteristics and showed significant within-group and between-group heterogeneity.

patients in the studies included in this study used various baseline insulin regimens, but we could not isolate the effects of the studied medications on top of the basal insulin therapy regimen, which is the most common practice of insulin therapy at present.

Bolen S, et al. 2016 [4].

Diabetes medications for adults with type 2 diabetes: an update

Fragestellung

This review updates the 2011 review on oral diabetes medications for adults with type 2 diabetes. We are focusing on priority head-to-head drug class comparisons identified, a priori, as clinically relevant comparisons for which there are evidence gaps.

Methodik

Population:

- adults ages 18 or older with type 2 diabetes mellitus

Intervention/Komparator:

- monotherapy (metformin, sulfonylureas, thiazolidinediones, dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4] inhibitors, glucagon-like peptide-1 [GLP-1] agonists, and sodium glucose cotransporter-2 [SGLT-2] inhibitors) or
- metformin-based combination therapy (metformin plus one of these monotherapy drugs or insulin) comparisons

Endpunkte:

- Hemoglobin A1c, weight, systolic blood pressure, heart rate. All-cause mortality, Cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality, Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy, safety

Recherche/Suchzeitraum:

- April 2009 through April 2015. We updated the MEDLINE search to identify randomized controlled trials indexed through December 31, 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad criteria, GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 216 Studies. Nicht nur RCTs, auch Beobachtungsstudien

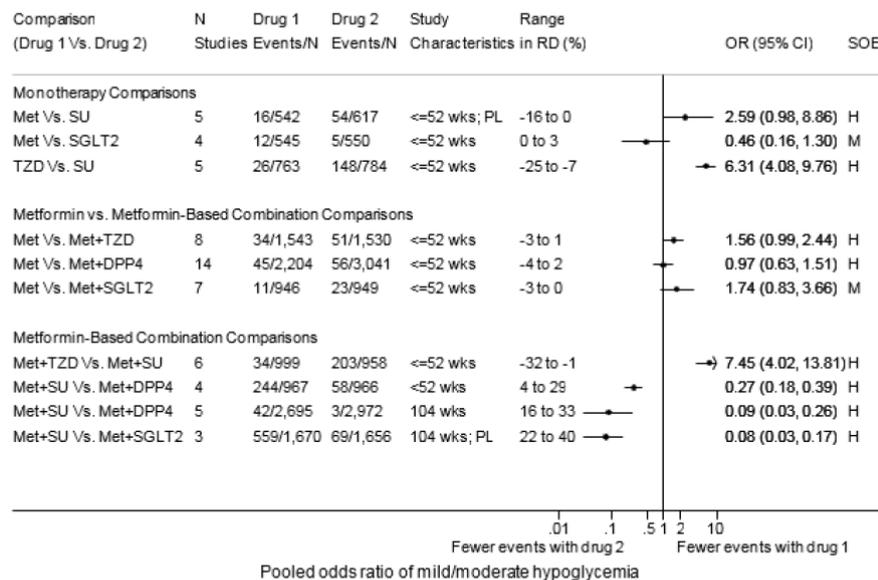
Qualität der Studien:

- Siehe Studienergebnisse

Studienergebnisse: (hier nur patientenrelevante Endpunkte dargestellt)

- All-Cause Mortality and Macrovascular and Microvascular Outcomes (118 studies, 96 were RCTs and 21 were observational (mainly retrospective cohort) studies)
 - Only one comparison had moderate strength of evidence for any of these outcomes. The rest of the outcomes were rated as low strength of evidence or insufficient. We found moderate strength of evidence that sulfonylurea monotherapy was associated with a 50-percent to 70-percent higher relative risk (absolute risk difference, 0.1% to 2.9% in RCTs; number needed to treat, 20 to 1,000) of cardiovascular mortality compared with metformin monotherapy
 - Our findings on all cause-mortality and cardiovascular morbidity, drawn from the same RCTs plus additional observational studies, also favored metformin over sulfonylureas; however, the strength of evidence was low for these outcomes because of less consistency in results across studies.
- Safety
 - Sulfonylureas alone and in combination with metformin had a higher risk of mild, moderate, or total hypoglycemia than any other monotherapies and metformin-based combinations for which we identified evidence.

Figure D. Pooled odds ratios of mild/moderate hypoglycemia and strength of evidence for monotherapy and metformin-based combination comparisons



CI = confidence interval; DPP4 = dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; H = high; M = moderate; Met = metformin; OR = odds ratio; PL = profile likelihood estimate; RD = absolute risk difference; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; SOE = strength of evidence; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinediones.
The width of the horizontal lines represents the 95% confidence intervals for each pooled analysis. Drug 1 is the reference group.

- Metformin and GLP-1 receptor agonists were associated with more gastrointestinal side effects (typically nausea, vomiting, or diarrhea) than any other medications with sufficient studies for comparison, regardless of whether they were used as monotherapy or in combination
- We found low strength of evidence that the risk of congestive heart failure was 1.2 to 1.6 times as great with thiazolidinediones as with sulfonylureas (pooled OR, 1.6; 95% CI, 0.96 to 2.8; range in RD, 0% to 2%) or metformin (2 RCTs lasting less than a year with no events; 1 4-year RCT with an RD of 3%; and range in hazard ratio of 1.2 to 1.5 in 2 observational studies).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Combination therapy with metformin generally reduced HbA1c by 0.7 to 1 absolute percentage points compared with metformin monotherapy. While we found moderate strength of evidence that some combination comparisons were more effective than others, most between-group differences were small (<0.3 percentage points), with questionable clinical relevance. Only one combination comparison with moderate strength of evidence was favored by greater than 0.3 percentage points over any other combination comparison: the combination of metformin plus a GLP-1 receptor agonist reduced HbA1c more than metformin plus a DPP-4 inhibitor by 0.65 percentage points.

The “best” second-line therapy after metformin is still unclear. We evaluated non-metformin-based monotherapy comparisons in this report and demonstrated that the other monotherapies, with the exception of DPP-4 inhibitors, which are not as effective in reducing HbA1c as metformin, generally decrease HbA1c to a similar extent (and comparably to metformin). These other monotherapies’ effects on body weight vary, as do their risks, such as congestive heart failure (increased risk for thiazolidinediones), hypoglycemia (highest risk with sulfonylureas, including for severe hypoglycemia for many comparisons), gastrointestinal side effects (nausea and vomiting with GLP-1 receptor agonists), and genital mycotic infections (increased risk for

SGLT-2 inhibitors). Most importantly, we do not have conclusive evidence on the relative long-term effects of non-metformin-based monotherapy comparisons on all-cause mortality or cardiovascular outcomes, microvascular outcomes, and rare serious adverse events (e.g., pancreatitis risk with GLP-1 receptor agonists).

The evidence supports metformin as a firstline therapy, given its beneficial effects on HbA1c, weight, cardiovascular mortality (vs. sulfonylureas), and relative safety profile. The comparative long-term benefits and harms of other diabetes medications remain unclear.

Kommentare zum Review

Aus öffentlichen Mitteln finanziert

Cho YK et al., 2018 [7]; Li D et al., 2018 [42]; Min SH et al., 2018 [50]

Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

Comparing the efficacy of SGLT2i/DPP4i vs. that of either a DPP4i or a SGLT2i.

Methodik

Population:

- Patients with T2DM

Intervention:

- SGLT2i/DPP4i as combined treatment

Komparator:

- DPP4i + placebo or SGLT2i + placebo

Endpunkte:

- HbA1c; Secondary outcomes: fasting plasma glucose (FPG), body weight, proportion of subjects achieving the therapeutic goal of an HbA1c < 7.0%, risk of hypoglycaemia

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 31 Mai 2017 in PubMed, Embase and Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs (1 Study included 2 separate RCTs)
 - 8 RCT SGLT2i/DPP4i vs. DPP4i with 2220 Patients
 - 5 RCT SGLT2i/DPP4i vs. SGLT2i with 1681 Patients
 - 3 RCTs included in both meta-analyses as they included both comparisons

Charakteristika der Population:

- Metformin as background therapy: 9 RCTs
- Simultaneous combination treatment 3 RCTs
- Additional efficacy and safety of SGLT2i or DPP4i in 10 trials (placebo added)

Author (year)	Background therapy	Interventions	Duration (weeks)	Patients (n)	Age (years)	Male (%)	BMI (kg/m ²)	HbA _{1c} (%)	HbA _{1c} (mmol/mol)	FPG (mg/dL)
DeFronzo (2015) [20]	Metformin	Empagliflozin 25 mg + linagliptin 5 mg	24	134	57.1	53.7	30.6	7.9	62.8	154.6
		Empagliflozin 25 mg		140	55.5	46.4	31.8	8.0	64.2	159.9
		Linagliptin 5 mg		128	56.2	50.0	30.6	8.0	64.2	156.3
Lewin (2015) [19]	None	Empagliflozin 25 mg + linagliptin 5 mg	24	134	54.2	52.2	31.8	8.0	63.8	156.1
		Empagliflozin 25 mg		133	56.0	57.9	31.2	8.0	63.8	152.8
		Linagliptin 5 mg		133	53.8	56.4	31.9	8.1	64.5	156.0
Rosenstock (2015) [18]	Metformin	Dapagliflozin 10 mg + saxagliptin 5 mg	24	179	53	47	31.8	8.9	74.0	180.0
		Dapagliflozin 10 mg		179	54	53	31.8	9.0	75.2	192.0
		Saxagliptin 5 mg		176	55	50	31.5	8.9	73.4	185.0
Jabbour (2014) [24]	Metformin + sitagliptin 100 mg	Dapagliflozin 10 mg	24	223	54.8	57.0	NA	7.9	62.8	162.2
Mathieu (2015) [26]	Metformin + saxagliptin 5 mg	Dapagliflozin 10 mg	24	224	55.0	52.7	NA	8.0	63.9	163.0
		Placebo		160	55.2	43.7	31.2	8.2	66.6	179.0
Rodbard (2016) [27]	Metformin + sitagliptin 100 mg	Dapagliflozin 10 mg	26	160	55.0	47.5	32.2	8.2	65.8	177.0
		Placebo		107	57.4	61.7	32.3	8.5	69.4	185.5
Kadowaki (2017) [25]	Teneligliptin 20 mg	Canagliflozin 100 mg	24	106	57.5	51.9	31.7	8.4	68.3	180.4
		Placebo ^b		70	58.4	77.1	25.5	8.2	65.9	173.9
Softeland (2017) [28]	Metformin + linagliptin 5 mg	Canagliflozin 100 mg	24	68	56.0	77.9	26.4	7.9	62.5	166.3
		Placebo		110	55.4	64.5	29.9	8.0	63.6	169.2
Matthaei (2015) [29]	Metformin + dapagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	24	108	55.9	55.6	29.6	8.0	63.6	163.8
		Placebo		153	54.7	47.7	31.4	8.0	63.6	164.0
Tinahones (a) ^a (2017) [22]	Metformin + empagliflozin 10 mg	Saxagliptin 5 mg	24	162	54.5	46.9	31.4	7.9	62.4	158.0
		Placebo		122	56.6	56.6	31.3	8.0	64.4	159.5
Tinahones (b) ^a (2017) [22]	Metformin + empagliflozin 25 mg	Linagliptin 5 mg	24	125	56.8	56.0	30.8	8.0	64.3	157.1
		Placebo		110	56.6	47.3	30.8	7.8	61.9	152.1
		Placebo		110	56.1	57.3	32.0	7.9	62.6	155.4

Data are means (continuous variables) or percentages (dichotomous variables) unless otherwise indicated. BMI: body mass index; FPG: fasting plasma glucose; HbA_{1c}: haemoglobin A_{1c}; NA: not available.

^a Tinahones et al. [22] comprised two separate trials of linagliptin 5 mg/empagliflozin 10 mg or placebo/empagliflozin 10 mg plus metformin (Tinahones [a]) or linagliptin 5 mg/empagliflozin 25 mg or placebo/empagliflozin 25 mg plus metformin (Tinahones [b])

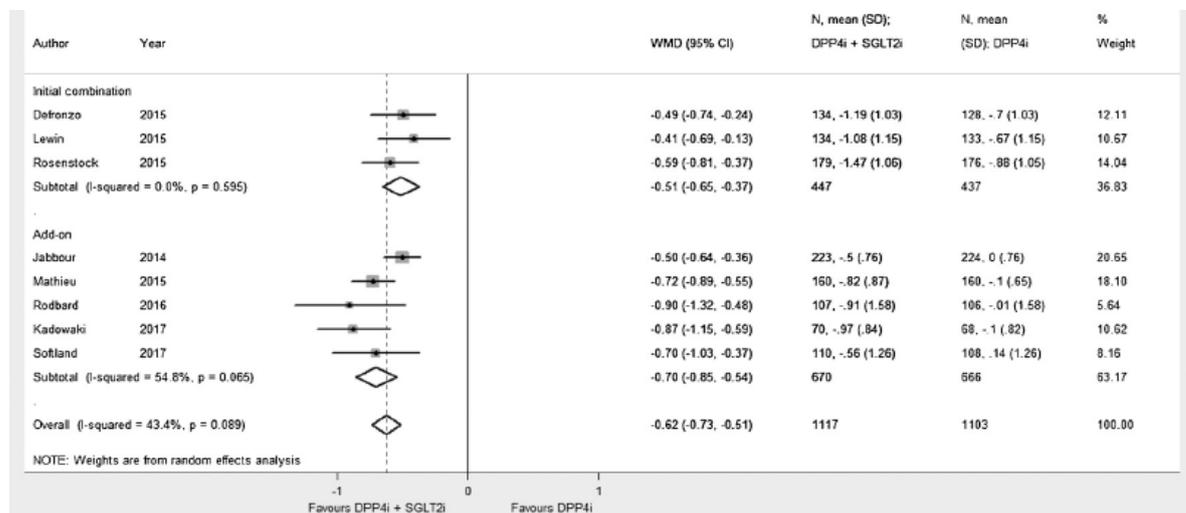
^b 6 weeks after starting canagliflozin 100 mg, the dose was increased to 300 mg (or from placebo to matching placebo) if all of the following criteria were met: baseline estimated glomerular filtration rate ≥ 70 mL/min/1.73 m²; fasting self-monitored blood glucose ≥ 5.6 mmol/L (≥ 100 mg/dL); no volume-depletion-related adverse events within 2 weeks of dose increase.

Qualität der Studien:

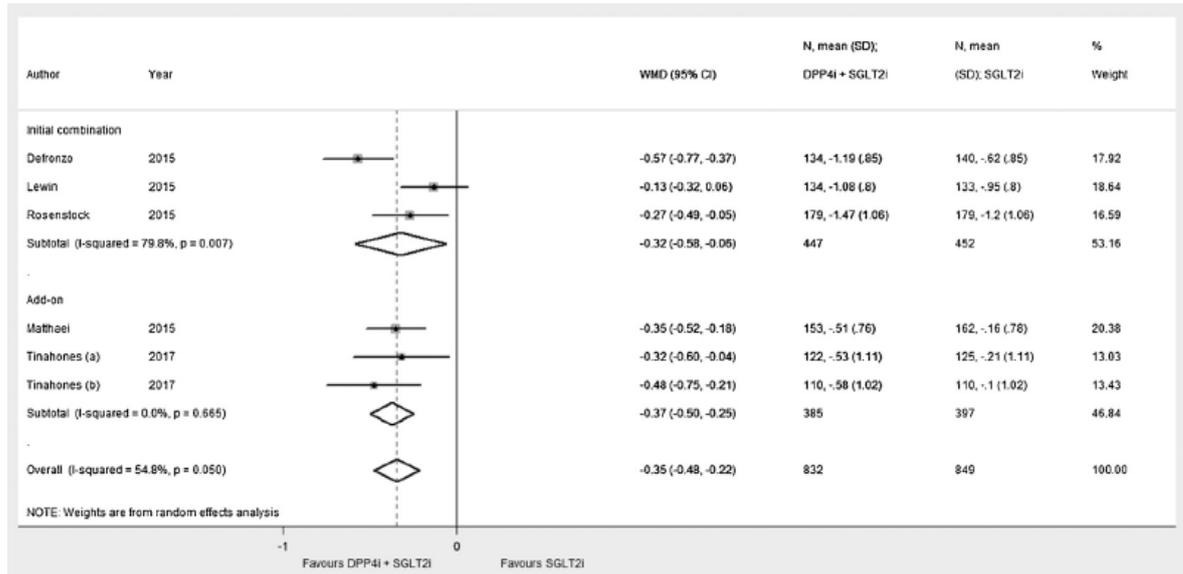
- funnel plots and Egger's regression test (HbA_{1c}), no obvious asymmetrical distribution or small-study effect was detected

Studienergebnisse:

- HbA_{1c} reduction
 - SGLT2i/DPP4i vs DPP4i:

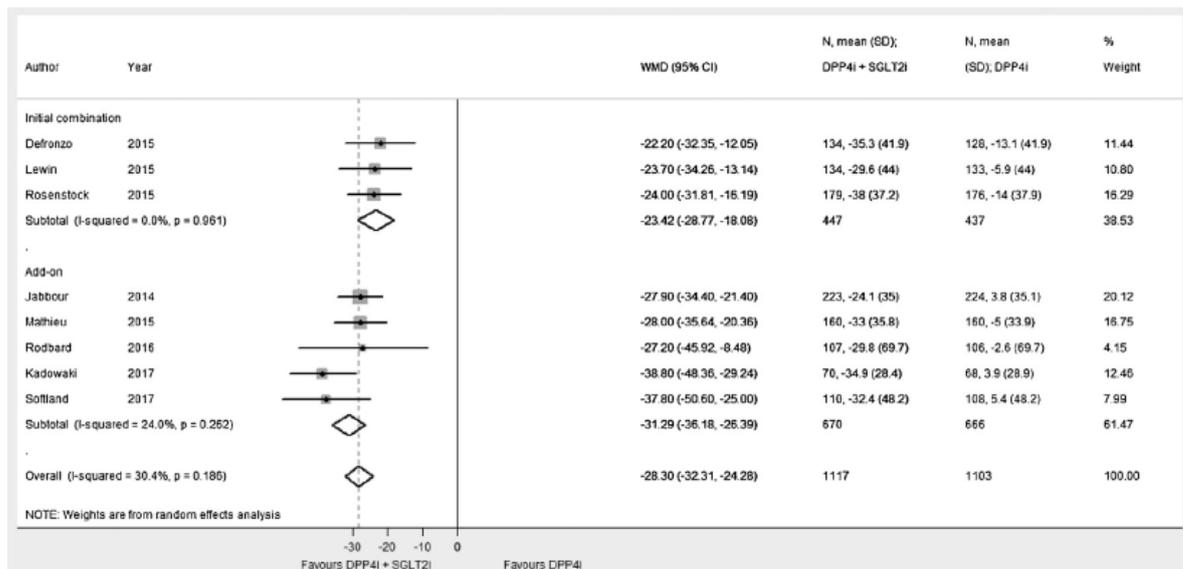


○ SGLT2i/DPP4i vs SGLT2i:

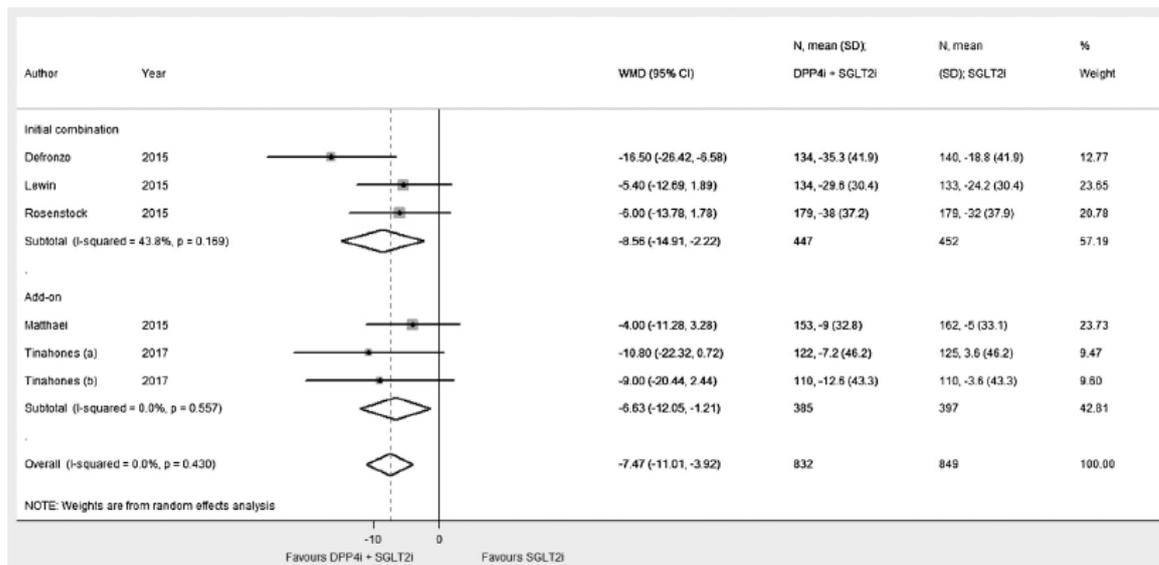


● Changes in FPG

○ SGLT2i/DPP4i vs DPP4i:



○ SGLT2i/DPP4i vs SGLT2i:



- proportion of participants attaining the HbA1c target of < 7.0%
 - SGLT2i/DPP4i vs DPP4i: RR: 2.03, 95% CI: 1.73–2.39; P < 0.001
 - SGLT2i/DPP4i vs. SGLT2i: RR: 1.74, 95% CI: 1.46–2.08; P < 0.001
 - The difference was significant regardless of the manner of combination
- Change of body weight from baseline
 - SGLT2i/DPP4i vs DPP4i: WMD: -1.75 kg, 95% CI: -2.02 to -1.49 kg; P < 0.001
 - SGLT2i/DPP4i vs. SGLT2i: WMD: 0.29 kg, 95% CI: -0.14 to 0.71 kg; P = 0.191
 - No significant differences observed vs. SGLT2i; result similar regardless of combination
- Change of SBP from Baseline
 - SGLT2i/DPP4i vs DPP4i: WMD: -2.50 mmHg, 95% CI: -3.77 to -1.24 mmHg; P < 0.001
 - SGLT2i/DPP4i vs. SGLT2i: not significant
- Hypoglycaemia: risk of hypoglycaemia was low and similar between treatment groups
- genital infections
 - SGLT2i/DPP4i vs DPP4i: higher risk (RR: 2.94, 95% CI: 1.23 to 7.00; P = 0.015)
 - SGLT2i/DPP4i vs SGLT2i: lower risk (RR: 0.42, 95% CI: 0.18 to 0.99; P = 0.046)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Combined therapy with SGLT2i/DPP4i is effective and safe. However, interestingly, a marked additional glucose-lowering effect is evident when SGLT2i is combined with or added to DPP4i, but not vice versa. In addition, baseline HbA1c levels significantly influence the glucose-lowering effects of SGLT2i in combination with DPP4i and, thus, further studies are needed to elucidate the underlying mechanism of this effect.

Kommentare zum Review

- *Li D et al., 2018 [42] führten eine Meta-Analyse mit einer fast identischen Fragestellung durch. Obwohl dieser Review 3 zusätzliche Studien einschloss (jeweils asiatische Patienten und SGLT2i in unterschiedlichen Dosierungen) war die Schlussfolgerung vergleichbar:*

- „In conclusion, compared with monotherapy, SGLT2 inhibitor/ DPP-4 inhibitor combination therapy was efficacious in treatment naïve patients or metformin-treated patients. However, this combination therapy might be associated with a higher risk of genital infections and increased levels of TC, HDL-C and LDL-C than those associated with a DPP-4 inhibitor. Low doses of an SGLT2 inhibitor might be prioritised when combination therapy is required.“
- Min SH et al., 2018 [50] führten ebenfalls einen SR inklusive Metaanalyse zur Kombinationstherapie von SGLT2i/DPP4i durch, jedoch nur im Vergleich zu DPP4i. Die 7 eingeschlossenen RCTs waren mit einer Ausnahme (Insuline und weitere OADs waren als Begleittherapie erlaubt) ebenfalls in der Metaanalyse von Cho YK et al., 2018 [7] enthalten. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen waren vergleichbar:
- „In conclusion, the SGLT2 inhibitor and DPP4 inhibitor combination therapy improves glycemic control and reduces body weight without increasing the risk of hypoglycemia and UTI in patients with inadequately controlled type 2 diabetes.“

Wang K et al., 2018 [62].

SGLT-2 Inhibitors and DPP-4 Inhibitors as Second-Line Drugs in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

Fragestellung

To directly compare the efficacy and safety of SGLT-2 inhibitors to those of DPP-4 inhibitors and provide a basis for the selection of second-line drugs in patients with T2DM.

Methodik

Population:

- Patientes with T2DM

Intervention:

- SGLT-2 inhibitors, mono or combined with other drugs

Komparator:

- DPP-4 inhibitors, mono or combined with other drugs

Endpunkte:

- HbA1c, fasting plasma glucose (FPG) levels, body weight, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDL-C), LDL-cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG) and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- To July 2018 in PubMed, MEDLINE, the Cochrane Library, EMBASE, Web of Science, CNKI, and Biomedical database

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool
- Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

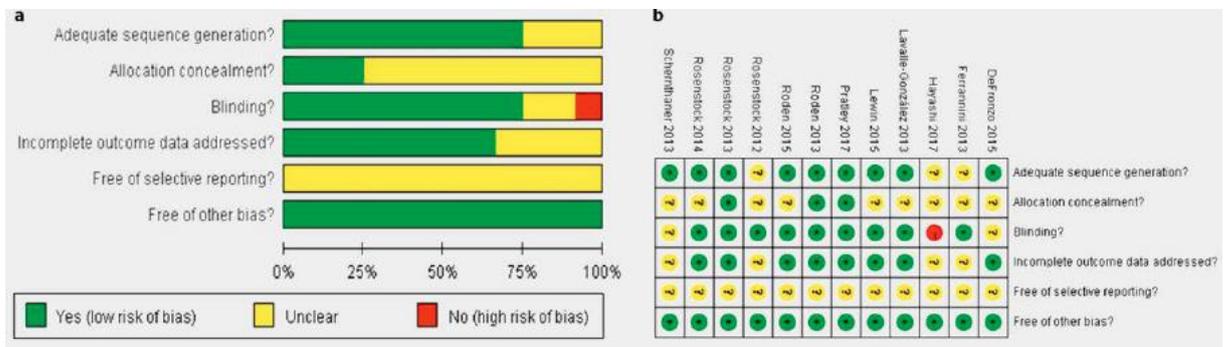
- 12 RCTs including 4342 patients

Charakteristika der Population:

- Background therapy
 - metformin (6 RCTs); None (3 RCTs); metformin + SU (1 RCT); SU, Metformin or α -Glucosidase inhibitor (1 RCT); glimepiride or insulin glargine (1 RCT)
- no significant differences in baseline characteristics

Qualität der Studien:

- Risk of bias of the included studies was low to unclear.



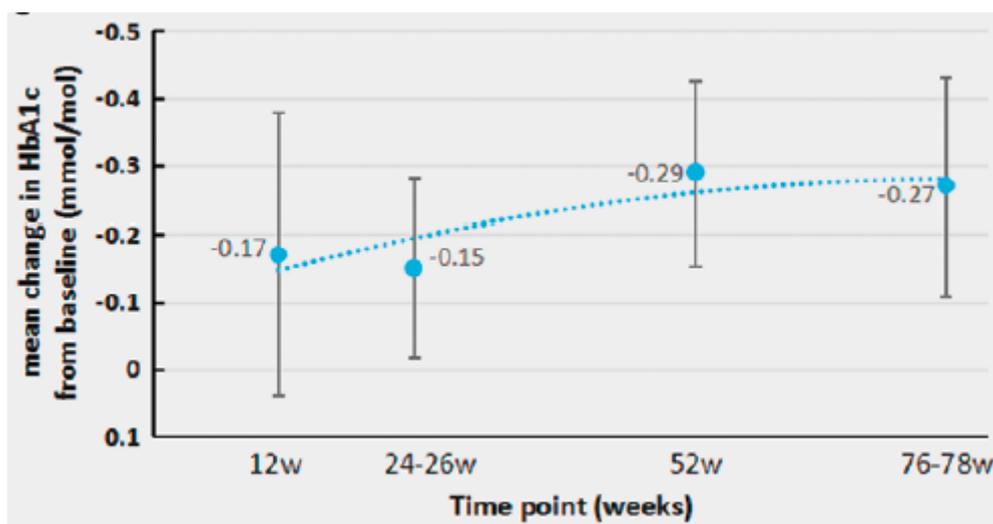
Studienergebnisse:

- The following table shows the study results. Significant outcomes are highlighted yellow. Outcomes at different timepoints from one study are pooled together (eg. Week 26 and 52)

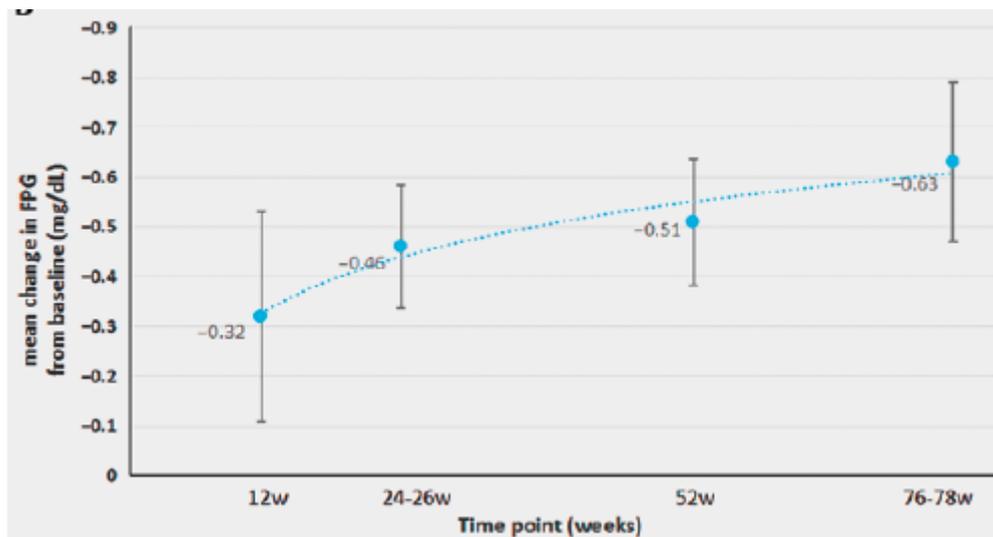
Outcomes	No. of participants (Studies)	Relative effect (95% CI)	Quality of the evidence
HbA1c	4261(12)	SMD -0.22 (-0.30 to -0.14)	MODERATE ^{abg}
FPG	4261(12)	SMD -0.48 (-0.56 to -0.41)	MODERATE ^{abg}
Body weight	4269(12)	SMD -0.72 (-0.81 to -0.63)	LOW ^{abcg}
Systolic blood pressure	3796(10)	SMD -0.30 (-0.35 to -0.25)	MODERATE ^{acg}
Diastolic blood pressure	3301(9)	SMD -0.26 (-0.33 to -0.20)	LOW ^{ac}
Total cholesterol	1997(6)	SMD 0.12 (0.03 to 0.21)	LOW ^{ac}
HDL-cholesterol	2677(7)	SMD 0.48 (0.39 to 0.57)	LOW ^{abcg}
LDL-cholesterol	2671(7)	SMD 0.13 (0.05 to 0.20)	VERY LOW ^{acd}
Triglycerides	1961(6)	SMD 0.03 (-0.06 to 0.12)	VERY LOW ^{acd}
ADR	4260(11)	OR 1.01 (0.95 to 1.07)	LOW ^{acd}
Urinary tract infection	4260(11)	OR 0.96 (0.77 to 1.21)	LOW ^{acd}
Genital infection	3722(9)	OR 4.49 (2.96 to 6.83)	MODERATE ^{acefg}
Hypoglycaemia	2234(7)	OR 0.77 (0.40 to 1.46)	VERY LOW ^{acd}
Headache	938(5)	OR 0.64 (0.35 to 1.15)	VERY LOW ^{acd}
Pollakiuria	1758(4)	OR 2.24 (1.05 to 4.79)	MODERATE ^{acefg}
Nasopharyngitis	1430(4)	OR 0.75 (0.52 to 1.08)	VERY LOW ^{acd}
Back pain	1125(4)	OR 0.60 (0.34 to 1.05)	MODERATE ^{acg}
Hypertension	855(3)	OR 0.28 (0.12 to 0.66)	MODERATE ^{acg}
Hyperglycaemia	1572(5)	OR 0.43 (0.28 to 0.67)	LOW ^{ac}
Diarrhoea	843(3)	OR 1.17 (0.52 to 2.66)	VERY LOW ^{acde}
Upper respiratory tract infection	984(3)	OR 0.96 (0.61 to 1.52)	VERY LOW ^{bcd}
Event consistent with volume depletion	984(3)	OR 0.55 (0.16 to 1.86)	LOW ^{cd}

^aLimitations in study design or execution (risk of bias), ^bInconsistency in results, ^cIndirectness of evidence, ^dImprecision of results, ^ePublication bias, ^fMagnitude of the effect, ^gDose-response gradient.

- changes in HbA1c between SGLT-2 inhibitors and DPP-4 inhibitors by week



- changes in FPG between SGLT-2 inhibitors and DPP-4 inhibitors by week



- Sensitivity analysis showed no differences

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this meta-analysis of 12 randomized controlled trials directly comparing the efficacy and safety between SGLT-2 and DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors were found to be superior to DPP-4 inhibitors for treating type 2 diabetes. The results indicate that these two novel second-line antidiabetic agents both have advantages and disadvantages and thus should be chosen with caution to best suit each individual patient, especially as an add-on therapy after the failure of metformin or another anti-diabetic drug.

Kommentare zum Review

- *Es ist zu beachten, dass die Ergebnisse der Studien zu verschiedenen Zeitpunkten (z.B. Woche 24 und 52) miteinander gepoolt wurden, sodass Studien mit drei Erhebungszeitpunkten dreifach in die Metaanalyse eingeflossen sind. Mögliche Verzerrungen hierdurch können nicht ausgeschlossen werden. Ausgenommen sind die Endpunkte HbA1c und FPG, für die auch separate Schätzer berechnet wurden.*
- *Weiterhin ist die heterogene Vor- bzw. Hintergrundtherapie zu beachten wobei diese in 6 Studien aus Metformin bestand. Diese Studien wurden auch von einem weiteren SR von Mishriky BM et al., 2018 [53] (insgesamt 7 Studien), der SGLT-2 Inhibitoren mit DPP-4 Inhibitoren als add-on Therapie zu Metformin verglich, eingeschlossen. Auch hier zeigten sich vergleichbare Ergebnisse, mit signifikant niedrigeren HbA1c Werte und reduziertem Körpergewicht, bei vermehrten Genitalinfektionen bei SGLT-2 Inhibitoren.*

Monami M et al., 2017 [54]; Bethel MA et al., 2018 [3]

Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on mortality and cardiovascular events: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

The aim of the present metaanalysis is to collect and synthesize all available evidence on the effect of GLP-1 receptor agonists on cardiovascular events and mortality.

Methodik

Population:

- patients with type 2 diabetes

Intervention:

- GLP-1 receptor agonist

Komparator:

- placebo or any other non-GLP-1RA, provided that concurrent treatment was the same for all treatment arms

Endpunkte:

- all-cause and cardiovascular mortality, overall (fatal plus nonfatal) myocardial infarction, stroke, and heart failure (HF).
 - For the latter outcome, hospitalization for HF was considered whenever available; when that information was not reported, heart failure reported as serious treatment-emergent adverse event was considered.

Recherche/Suchzeitraum:

- to September 15th. 2016 in Medline/Embase and clinicaltrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 113 trials with 33,167 and 26,683 patients in GLP-1 receptor agonist and comparator arms

Charakteristika der Population:

- RCTs with a duration of treatment of at least 12 weeks

Qualität der Studien:

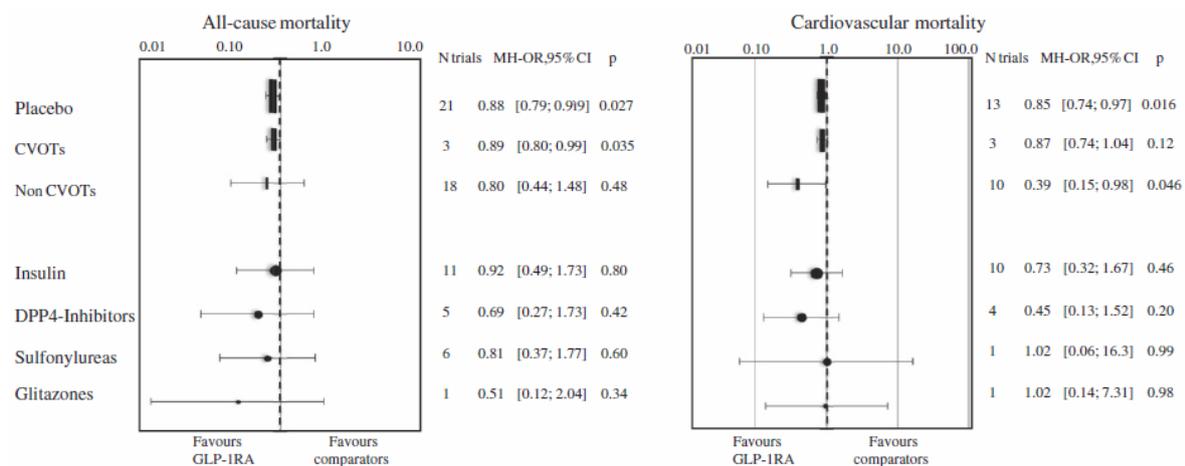
- The quality of trials (all with intention-to-treat analysis) was generally good

Studienergebnisse:

- All-cause mortality: available 32 trials, enrolling 20,280 and 16,939 patients
 - significantly lower than in comparators (MH-OR [95% CI] 0.88 [0.79–0.97]. p = 0.015
 - When trials with different molecules were analysed separately, the difference in mortality versus comparators was significant only with dulaglutide and liraglutide
 - different comparators: significant reduction of all-cause mortality only in placebo-controlled trials, driven by the cardiovascular outcome studies (Figure 1)
 - When trials with a duration of treatment ≥ 52 weeks (n=20) were analysed separately, MH-OR was 0.88[0.79–0.98], p=0.023
- Cardiovascular mortality: available in 25 trials, enrolling 16,656 and 15,175 patients
 - significantly reduced by GLP-1RA (MH-OR [95% CI] 0.84 [0.74–0.96]. p=0.009

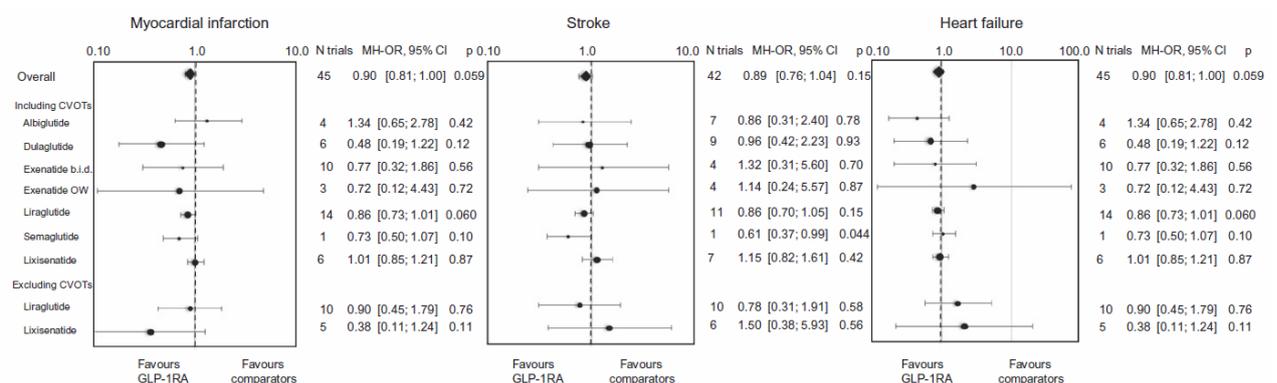
- In separate analyses for different GLP-1RA, none of them reached a statistically significant effect;
- Differences from any class of active comparators did not reach statistical significance, but the difference was significant in placebo-controlled trials (Figure 2)
- When trials with a duration of treatment ≥ 52 weeks ($n=14$) were analysed separately, MH-OR was 0.85[0.74–0.97], $p = 0.017$

Fig. 1. MH-OR with 95% CI for all-cause and cardiovascular mortality for GLP-1 receptor agonists versus placebo or other active comparators.



- Myocardial infarction: 48 RCTs with at least one event (22,990 and 19,412 patients)
 - effect of GLP-1RA reached a marginal statistical significance (MH-OR 0.90 [0.80–1.00], $p = 0.050$)
 - No significant effect in different GLP-1RA and different controls (Figure 2)
 - trials with a duration of treatment ≥ 52 weeks: not significant

Fig. 2. MH-OR with 95% CI for acute myocardial infarction, stroke, and heart failure with different molecules, considering all RCTs with and without cardiovascular endpoints.



- Stroke: No significant differences (Figure 2)
- Heart failure: No significant differences (Figure 2)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Overall, the agents of this class appear to reduce all-cause and cardiovascular mortality, and the incidence of myocardial infarction at mid-term followup. Available data suggest differences

acrossmolecules of the class, but they are insufficient to verify whether those differences are due to kinetics or other features of individual drugs. The possibility that patients with a higher degree of obesity have greater cardiovascular benefits with GLP-1 receptor agonists deserves further investigation.

Kommentare zum Review

- *it should be considered that the majority of events was observed in cardiovascular outcome trials, in which a large proportion of the patients enrolled was already treated with other drugs for cardiovascular protection, such as statins, antiplatelet agents, beta blockers, and ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers. the protective effect of GLP-1 receptor agonists appears to be additive to that of current cardiovascular treatments*
- *In einer weiteren Meta-Analyse zur kardiovaskulären Effektivität von Lixisenatid, Liraglutid, Semaglutide und Exenatide untersuchten Bethel MA et al., [3] eine vergleichbare Fragestellung. Insbesondere aufgrund des Einschlusskriteriums „kardiovaskulärer Endpunkt“ als Teil des primären Endpunktes wurden jedoch nur 4 RCTs mit 33.457 Teilnehmern in diese Meta-Analyse eingeschlossen, wovon 3 ebenfalls wesentlicher Teil der Untersuchung von Monami M et al., 2017 [54] waren. Die Diskrepanz der einen Studie (n=14.752) erklärt sich durch Abschluss der Recherche vor Publikation der Studie. Trotz leicht des unterschiedlichen Studienpools zeigten auch in dieser Meta-Analyse GLP-1RA eine Risikoreduktion bei der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität, sowie bei dem zusammengesetzten Endpunkt MACE bei nicht signifikanten UE (Hypoglykämien, Pankreatitis, Pankreaskarzinom oder Schilddrüsenkarzinom) im Vergleich zu Placebo. Die Publikation wurde von einem Pharmaunternehmen finanziert.*

Mishriky BM et al., 2018 [51].

Comparing once-weekly semaglutide to incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

to compare once-weekly semaglutide to incretin-based therapies – defined as either dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i) or other glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) – in patients with type 2 diabetes.

Methodik

Population:

- Patients with type 2 diabetes

Intervention:

- once-weekly subcutaneous semaglutide

Komparator:

- incretin-based therapy (i.e., any other DPP-4i or GLP-1RA)

Endpunkte:

- primary: change in HbA1c

- Secondary: change in body weight, change in FPG, change in blood pressure, number of patients achieving goal haemoglobin A1c < 7.0% and ≤ 6.5%, number of patients achieving goal haemoglobin A1c < 7.0% without hypoglycaemia or weight gain, numbers of patients with body weight loss ≥ 5% and ≥10%, number of patients requiring rescue medications, and incidence of side effects.

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to March 14th, 2018 in MEDLINE the Cochrane Central Register of Controlled trials, EMBASE, Web of Science and CINAHL

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias and the 7-point modified Oxford Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five trials with 3769 patients
 - 3 vs another GLP-1RA
 - 2 vs DPP-4i (Sitagliptin)

Charakteristika der Population:

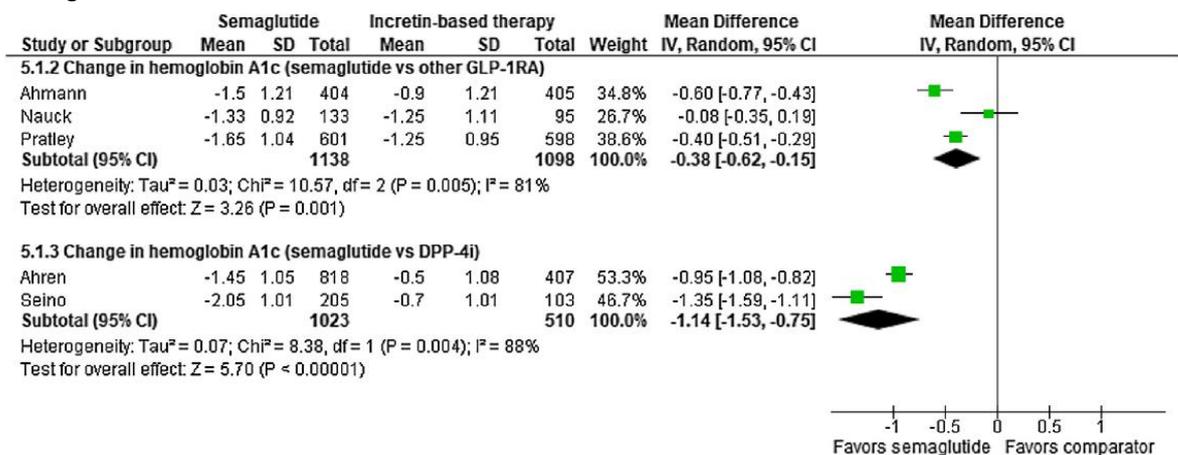
- Three trials investigated semaglutide as add-on therapy, one as added to either diet/exercise or metformin, and one as monotherapy.
- The primary outcome for four trials was the change in haemoglobin A1c over time, and one was the treatment-emergent adverse events.

Qualität der Studien:

- Just mentioned in the supplement online

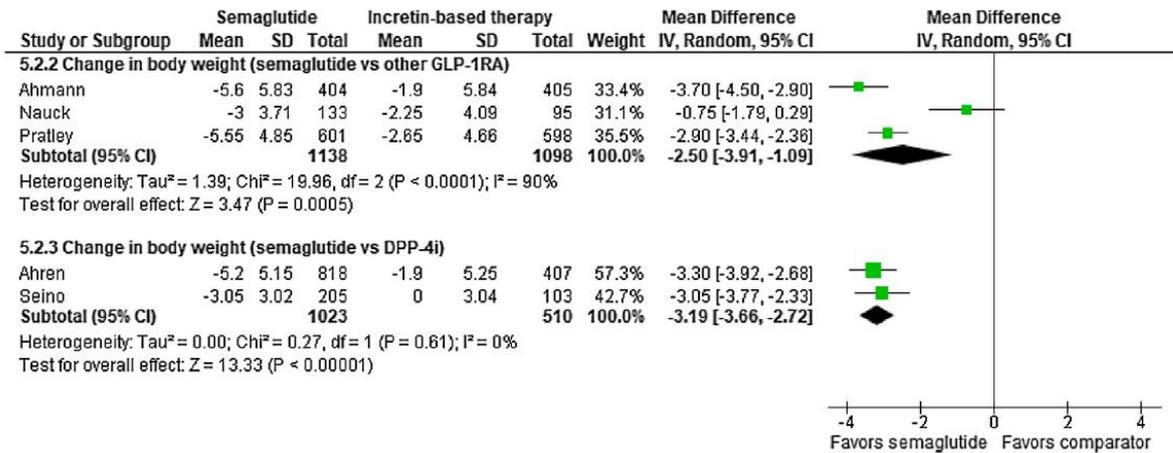
Studienergebnisse:

- Change in HbA1c



- HbA1c < 7.0%, ≤ 6.5% and composite outcome:
 - GLP-1RA: Pooled results favoured semaglutide [RR (95% CI) = 1.33 (1.06, 1.68), I² = 88%, 1.52 (1.09, 2.12), I² = 87% and 1.63 (1.10, 2.43), I² = 93%, respectively]

- DPP-4i: pooled favoured semaglutide [RR (95% CI) = 2.22 (1.77, 2.77), I² = 58%, 3.70 (2.14, 6.39), I² = 80%, and 3.17 (1.94, 5.19), I² = 80%, respectively]
- Change in body weight



- Patients with body weight loss $\geq 5\%$ and $\geq 10\%$: significantly higher vs both comparators
- Adverse effects:
 - GLP-1RA Semaglutide-treated patients had a significantly higher incidence of adverse effects leading to discontinuation of study drug, nausea, and vomiting
 - DPP-4i Semaglutide-treated patients had a significantly higher incidence of adverse effects leading to discontinuation of study drug, vomiting, and diarrhoea

Anmerkung/Fazit der Autoren

The present systematic review and meta-analysis suggests that once-weekly semaglutide produces greater reductions in haemoglobin A1c, weight, and blood pressure when compared to other GLP-1RA or DPP-4i while requiring less need for rescue medications. In addition, the number of patients achieving glycaemic goals was higher in semaglutide-treated patients compared to either other GLP-1RA or DPP-4i. Furthermore, the number of patients achieving weight loss was higher in semaglutide-treated patients compared to other GLP-1RA or DPP-4i. However, while semaglutide seems more potent compared to other incretin-based therapies, it was associated with an increased risk for nausea, vomiting, diarrhoea and adverse effects leading to discontinuation of the medication.

Kommentare zum Review

Signifikante Heterogenität zwischen den Studien, da verschiedene GLP-1RA Komparatoren gepoolt wurden und sowohl Monotherapien als auch add-on einbezogen wurden.

Qian D et al. 2018 [57].

Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis

Fragestellung

This study aimed to investigate the efficacy and safety of dual therapy comprising sulfonylurea (SU) plus antidiabetic drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methodik

Population:

- patients with T2DM and inadequate glycemic control with sulfonylurea monotherapy

Intervention/Komparator

- drugs in the SGLT-2i, DPP-4i, GLP-1RA, TZD, AGI, metformin, and insulin classes

Endpunkte:

- (HbA1c), fasting plasma glucose (FPG), body weight, hypoglycemia, serious adverse events (SAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (from January 1, 1946 to December 28, 2017), Embase (from January 1, 1974 to December 28, 2017), and Cochrane library databases

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Assessment

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 24 RCTs with 10,032 patients

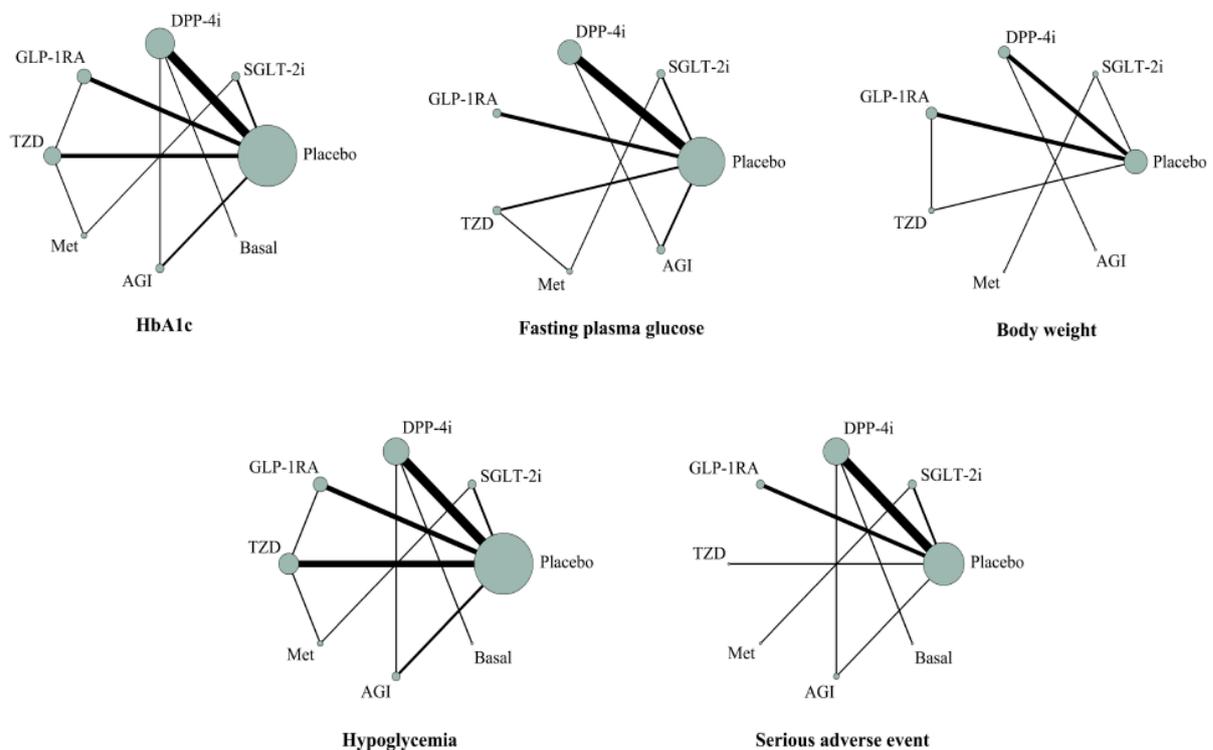


Fig 2. Network maps for efficacy and safety outcomes. Note: Connecting lines represent direct comparisons between the pairs of treatments, and the line widths represent the numbers of trials. The node sizes represent the overall sample sizes of the interventions. HbA1c, glycated hemoglobin; FPG, fasting plasma glucose; SGLT-2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; TZD, thiazolidinedione; Met, metformin; AGI, α -glucosidase inhibitor; Basal, basal (long-acting) insulin.

Charakteristika der Population:

- The baseline characteristics of participants in these studies were deemed sufficiently similar in terms of age, sex, HbA1c, body weight, and body mass index (BMI) to permit network comparison.

Qualität der Studien:

All studies were randomized and double blinded, and the risks of bias for random sequence generation, concealment of treatment allocation, and blinding of participants and personnel were low or unclear. Three studies had a high risk of reporting bias, of which 1 presented a high risk of detection bias. One study had incomplete outcome data.

Studienergebnisse:

- Hypoglycemia: The analysis included data from 23 RCTs including 9486 participants
 - Excluding placebo, AGI and SGLT-2i most strongly reduced the risk of hypoglycemia, with SUCRA values of 79% and 71.7%, respectively. The lowest SUCRA value was calculated for GLP-1RA (5.2%)

Table 2. Effect of glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes.

Hypoglycemia (OR, 95% CI)							
PLA	1.35 (0.81, 2.25)	1.51 (1.05, 2.15)	4.75 (2.61, 8.62)	2.04 (1.25, 3.33)	2.76 (1.55, 4.92)	1.16 (0.55, 2.44)	3.61 (1.48, 8.77)
0.74 (0.44, 1.24)	SGLT-2i	1.12 (0.60, 2.08)	3.52 (1.65, 7.54)	1.52 (0.78, 2.93)	2.05 (1.05, 4.02)	0.86 (0.35, 2.10)	2.68 (0.96, 7.45)
0.66 (0.46, 0.95)	0.89 (0.48, 1.66)	DPP-4i	3.15 (1.63, 6.11)	1.36 (0.78, 2.36)	1.83 (0.95, 3.54)	0.77 (0.35, 1.68)	2.40 (1.06, 5.40)
0.21 (0.12, 0.38)	0.28 (0.13, 0.61)	0.32 (0.16, 0.62)	GLP-1RA	0.43 (0.25, 0.74)	0.58 (0.29, 1.18)	0.24 (0.10, 0.59)	0.76 (0.27, 2.17)
0.49 (0.30, 0.80)	0.66 (0.34, 1.28)	0.74 (0.42, 1.29)	2.33 (1.35, 4.01)	TZD	1.35 (0.81, 2.25)	0.57 (0.26, 1.24)	1.77 (0.66, 4.73)
0.36 (0.20, 0.65)	0.49 (0.25, 0.96)	0.55 (0.28, 1.05)	1.72 (0.84, 3.50)	0.74 (0.45, 1.23)	Met	0.42 (0.17, 1.03)	1.31 (0.46, 3.72)
0.86 (0.41, 1.83)	1.16 (0.48, 2.85)	1.30 (0.60, 2.84)	4.10 (1.70, 9.88)	1.77 (0.81, 3.86)	2.39 (0.98, 5.84)	AGI	3.12 (1.01, 9.63)
0.28 (0.11, 0.67)	0.37 (0.13, 1.04)	0.42 (0.19, 0.94)	1.32 (0.46, 3.75)	0.57 (0.21, 1.52)	0.77 (0.27, 2.18)	0.32 (0.10, 0.99)	Basal

- HbA1c: available from 8930 patients in 23 RCTs
 - Notably, GLP-1RA and basal insulin yielded the greatest reductions in HbA1c, with SUCRA values of 94% and 75%, respectively

HbA1c, % (MD, 95% CI)							
PLA	-0.65 (-0.96, -0.35)	-0.67 (-0.83, -0.51)	-1.12 (-1.36, -0.89)	-0.85 (-1.07, -0.63)	-0.82 (-1.20, -0.44)	-0.59 (-0.89, -0.29)	-0.97 (-1.48, -0.46)
0.65 (0.35, 0.96)	SGLT-2i	-0.02 (-0.36, 0.32)	-0.47 (-0.85, -0.09)	-0.19 (-0.54, 0.15)	-0.17 (-0.53, 0.19)	0.06 (-0.36, 0.49)	-0.32 (-0.91, 0.27)
0.67 (0.51, 0.83)	0.02 (-0.32, 0.36)	DPP-4i	-0.45 (-0.73, -0.16)	-0.17 (-0.45, 0.10)	-0.15 (-0.56, 0.26)	0.08 (-0.23, 0.39)	-0.30 (-0.78, 0.18)
1.12 (0.89, 1.36)	0.47 (0.09, 0.85)	0.45 (0.16, 0.73)	GLP-1RA	0.27 (-0.02, 0.56)	0.30 (-0.13, 0.73)	0.53 (0.15, 0.91)	0.15 (-0.41, 0.71)
0.85 (0.63, 1.07)	0.19 (-0.15, 0.54)	0.17 (-0.10, 0.45)	-0.27 (-0.56, 0.02)	TZD	0.02 (-0.34, 0.39)	0.26 (-0.12, 0.63)	-0.13 (-0.68, 0.43)
0.82 (0.44, 1.20)	0.17 (-0.19, 0.53)	0.15 (-0.26, 0.56)	-0.30 (-0.73, 0.13)	-0.02 (-0.39, 0.34)	Met	0.23 (-0.25, 0.72)	-0.15 (-0.79, 0.49)
0.59 (0.29, 0.89)	-0.06 (-0.49, 0.36)	-0.08 (-0.39, 0.23)	-0.53 (-0.91, -0.15)	-0.26 (-0.63, 0.12)	-0.23 (-0.72, 0.25)	AGI	-0.39 (-0.97, 0.18)
0.97 (0.46, 1.48)	0.32 (-0.27, 0.91)	0.30 (-0.18, 0.78)	-0.15 (-0.71, 0.41)	0.13 (-0.43, 0.68)	0.15 (-0.49, 0.79)	0.38 (-0.19, 0.96)	Basal

- Body weight: available for 4516 participants in 11 RCTs
 - SGLT-2i and GLP-1RA yielded the greatest reductions in body weight, with respective SUCRA values of 95.7% and 81.8%

Body weight, kg (MD, 95% CI)							
PLA	-1.00 (-1.73, -0.27)	1.00 (0.90, 1.11)	-0.56 (-1.10, -0.02)	1.91 (0.92, 2.91)	1.45 (0.47, 2.43)	-0.30 (-0.98, 0.39)	-
1.00 (0.27, 1.73)	SGLT-2i	2.00 (1.27, 2.74)	0.44 (-0.47, 1.35)	2.91 (1.68, 4.15)	2.45 (1.80, 3.10)	0.70 (-0.30, 1.71)	-
-1.00 (-1.11, -0.90)	-2.00 (-2.74, -1.27)	DPP-4i	-1.56 (-2.11, -1.02)	0.91 (-0.09, 1.91)	0.45 (-0.54, 1.43)	-1.30 (-1.98, -0.62)	-
0.56 (0.02, 1.10)	-0.44 (-1.35, 0.47)	1.56 (1.02, 2.11)	GLP-1RA	2.47 (1.61, 3.34)	2.01 (0.89, 3.12)	0.26 (-0.61, 1.14)	-
-1.91 (-2.91, -0.92)	-2.91 (-4.15, -1.68)	-0.91 (-1.91, 0.09)	-2.47 (-3.34, -1.61)	TZD	-0.46 (-1.86, 0.93)	-2.21 (-3.42, -1.00)	-
-1.45 (-2.43, -0.47)	-2.45 (-3.10, -1.80)	-0.45 (-1.43, 0.54)	-2.01 (-3.12, -0.89)	0.46 (-0.93, 1.86)	Met	-1.75 (-2.94, -0.55)	-
0.30 (-0.39, 0.98)	-0.70 (-1.71, 0.30)	1.30 (0.62, 1.98)	-0.26 (-1.14, 0.61)	2.21 (1.00, 3.42)	1.75 (0.55, 2.94)	AGI	-

- Serious adverse events: SAE data were available for 6335 participants in 17 RCTs. The NMA indicated no significant differences in the ORs of SAE for any agent when added to SU. Excluding placebo basal insulin and AGI received the highest (76.8%) and lowest (36.2%) SUCRA values, respectively

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, all classes of antidiabetic drugs improved glucose control when added to SU. However, SGLT-2i exhibited superior effects in terms of weight loss and did not increase the risk of hypoglycemia, suggesting that it might be the best option. Clinicians should particularly consider the risk of hypoglycemia when selecting antidiabetic drugs for administration together with SU.

Castellana M et al., 2018 [6].

GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We conducted a systematic review and meta-analysis to compare the effects of GLP-1RA/insulin combinations versus BP/BB.

Methodik

Population:

- patients with type 2 diabetes

Intervention:

- short-acting GLP-1RA added to basal insulin (1)
- long-acting GLP-1RA added to basal insulin (2)
- long-acting GLP-1RA added to prandial insulin (3)
- fixed-ratio combinations of GLP-1RA and basal insulin (4)

Komparator:

- basal-plus (BP) or basal-bolus (BB) insulin

Endpunkte:

- Primary: HbA1c change

- Secondary: body weight change, total daily insulin dose, incidence of hypoglycaemic events discontinued patients due to lack of efficacy

Recherche/Suchzeitraum:

- on 15 July 2018 in PubMed, Scopus, CENTRAL, and ClinicalTrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 trials with 5308 adult patients
 - 3 studies exenatide, 3 lixisenatide, 2 albiglutide, 2 dulaglutide, 2 liraglutide, and 1 IDegLira
 - 3 studies 3 armed

Charakteristika der Population:

- type 2 diabetes mellitus, with HbA1c of 6% to 11%
- Prescreening therapy: 96% of basal insulin, 27% on prandial insulin, 82% on metformin

Qualität der Studien:

- Random sequence generation and allocation concealment adequate in 8 trials; 4 not reported
- risk of performance and detection bias: high risk, all 13 trials were open label
- Discontinuation rate between 0-30%; significant between arms in 2 studies
- No selective reporting bias
- Industry sponsored: 9 trials

Studienergebnisse:

- Subgroups: Interventions 1-4
- Change in HbA1c (Baseline to last available follow-up): not significant I² = 52%
 - Subgroup long-acting GLP-1RA added to prandial insulin: -0.16%; 95% CI, -0.29 to -0.04; p=0.01
- body weight change: reduction with GLP-1RA -3.72 kg; CI, -4.49 to -2.95; p<0.001; I² =89%
 - consistent in all subgroups
 - high heterogeneity in all analysis (total and subgroup)
- total daily insulin dose: GLP-1RA added to insulin was associated with a reduction -30.3 IU/day; 95% CI, -41.2 to -19.3; p<0.001; I² = 94%
 - consistent in all subgroups
 - high heterogeneity in all analysis
- hypoglycaemic events: GLP-1RA added to insulin showed to be superior to BP/BB insulin (RR = 0.46; 95% CI, 0.38-0.55; p< 0.001; I² = 99%)
 - consistent in all subgroups
 - high heterogeneity in all analysis
- discontinuation due to lack of efficacy: no difference

Anmerkung/Fazit der Autoren

In patients with type 2 diabetes mellitus, a combination therapy with GLP-1RA and insulin proved to be as effective as BP/BB insulin on HbA1c, while leading to a significant weight loss, reduced risk of hypoglycaemia, and use of less insulin dose. Since the addition of GLP-1RA could exert the same glucose-lowering effects of up to 60 IU/day of insulin, a significant number of patients on BP/BB could be potentially shifted to GLP-1RA/insulin regimens.

Kommentare zum Review

Es ist zu beachten, dass alle Studien open-label waren. Zudem bestand eine starke Heterogenität. Die Autoren führen dazu aus: This could be due to (1) characteristics of GLP-1RA in each subgroup (ie, exenatide versus lixisenatide), (2) trial design, and (3) patients characteristics other than the extracted ones. HbA1c at baseline was between 6% and 11%,

Maiorino MI, et al. 2018 [46].

Free and fixed-ratio combinations of basal insulin and GLP-1 receptor agonists versus basal insulin intensification in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

What is the effect of GLP-1RA and insulin combination, as compared with insulin intensification, on glycaemic control in type 2 diabetes?

Methodik

Population:

- Patients with T2DM

Intervention:

- free or fixed combo basal insulin and GLP-1

Komparator:

- up-titration of basal insulin

Endpunkte:

- decrease of HbA1c; secondary endpoints: proportion of patients at the HbA1c target <7% (53 mmol/mol), the incidence of hypoglycaemic events, and change in body weight

Recherche/Suchzeitraum:

- 23. February 2018 in PubMed, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane Database of Systematic Reviews and ClinicalTrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Risk-of-Bias tool
- Jadad score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs with 6176 patients

Charakteristika der Population:

- Heterogene Hintergrundtherapie:
 - 6x Metformin, 2x Metformin x Glitazon, 2x Metformin ± SU/Glinide, 1x Metformin ± OAD
 - Insulin: 3x None, 8x Basal Insulin at different UI/daily

Qualität der Studien:

- Cochrane risk of bias tool: three common biases blinding of participants (5x high), blinding of outcome assessment (2x high and 4x unclear), and allocation concealment (all unclear)
- median score of methodologic quality: 4.0; 6 studies had a score ≥ 4 , indicating high quality

Studienergebnisse:

Parameter	Comparisons (n)	Intervention/control (n)	Estimate (95% CI)	P value	I ²	P value Q Test
HbA1c change (%)			WMD			
All	11	3386/2790	-0.53 (-0.66, -0.40)	<0.001	87.6	<0.001
Free combo	5	1070/893	-0.57 (-0.77, -0.38)	<0.001	80.7	<0.001
Fixed combo	6	2316/1897	-0.50 (-0.67, -0.33)	<0.001	91.0	<0.001
HbA1c < 7%			RR			
All	11	3386/2790	1.69 (1.42, 2.00)	<0.001	91.6	<0.001
Free combo	5	1070/893	2.08 (1.53, 2.84)	<0.001	80.7	<0.001
Fixed combo	6	2316/1897	1.48 (1.23, 1.77)	<0.001	92.3	<0.001
Hypoglycaemia			RR			
All	11	3386/2790	0.97 (0.84, 1.12)	0.684	71.6	<0.001
Free combo	5	1070/893	1.13 (0.95, 1.36)	0.166	35.3	0.186
Fixed combo	6	2316/1897	0.87 (0.72, 1.04)	0.114	72.9	0.002
Weight change (kg)			WMD			
All	11	3386/2790	-1.9 (-2.3, -1.4)	<0.001	83.4	<0.001
Free combo	5	1070/893	-1.7 (-2.3, -1.1)	<0.001	76.4	0.002
Fixed combo	6	2316/1897	-2.0 (-2.6, -1.4)	<0.001	86.0	<0.001

- Decrease of HbA1c:
 - significantly greater than insulin up-titration (-0.53%, 95% CI -0.66, -0.40%, $P < 0.001$)
 - high heterogeneity ($I^2=87.6\%$, $p<0.001$) and evidence of publication bias (Egger test, $p=0.043$)
 - free and fixed combos reduced HbA1c in a similar way (-0.57% and -0.50% respectively)
- HbA1c target of <7%
 - likelihood of achieving the HbA1c target was 69% higher in favour of the combination
 - high heterogeneity ($I^2 = 91.6\%$, $p<0.001$), and evidence of publication bias ($P < 0.001$)
 - likelihood for both subgroups was significantly higher than in insulin intensification groups
- risk of any hypoglycaemia: not significantly different
- body weight decrease
 - greater in the combo therapy (-1.9 kg, 95% CI -2.3, -1.4, $p<.001$), evident in both subgroups
 - high heterogeneity ($I^2 = 83.4\%$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, combo strategies, either free or fixed, represent a good option to intensify basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes who need amelioration of glycaemic control. On the other hand, long-term effectiveness is still uncertain, owing to the limited duration of the trials published to date.

Kommentare zum Review

Hohe Heterogenität zwischen den Studien, sowie Hinweise auf einen Publikationsbias limitieren die Aussagekraft der Ergebnisse. Zur Heterogenität tragen neben den verschiedenen Vorthapien auch die unterschiedlichen GLP-1RA und zusätzliche eingenommene OADs bei.

Keshavarz K et al., 2017 [41].

Linagliptin versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis of randomized clinical trials

Fragestellung

The aim of this study was also to compare the clinical efficiency of linagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes

Methodik

Population:

- Patients with type 2 diabetes

Intervention:

- Linagliptin (5mg) ± Metformin

Komparator:

- Sitagliptin (100mg) ± Metformin

Endpunkte:

- HbA1c change, patients achieving HbA1c <7%, hypoglycemic events, body weight change

Recherche/Suchzeitraum:

- To end of 2015 in Scopus, PubMed, and Web of Science

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 32 RCTs
 - Linagliptin vs Placebo (n=8); Sitagliptin vs Placebo (n=13)
 - Linagliptin + Met vs Placebo + Met (n=4); Sitagliptin + Met vs Placebo + Met (n=7)

Qualität der Studien:

- the selected studies obtained a score equal to or more than three

Studienergebnisse:

Table 3 Network meta-analysis for comparison HbA1c changes from baseline, Body weight change from baseline, Percentage of patients achieving HbA1c <7 and Percentage of patients experiencing hypoglycemic events between 2 groups (If in Table 2 pairs (1 similar 3) & (2 similar 4))

Comparison	Drug1	Drug2	HbA1c change from baseline			Body weight change from baseline			Percentage of patients achieving HbA1c <7%			Percentage of patients experiencing hypoglycemic events		
			Freq	Mean difference (SE)	p-value	Freq	Mean difference (SE)	p-value	Freq	Ln(OR) (SE)	p-value	Freq	Ln(OR) (SE)	p-value
Direct (7)	Linagliptin 5 mg	placebo	12	-.495(.119)	0	7	-.0211(.701)	0.764	9	0.711 (.257)	0.006	10	-1.250 (.271)	0
Direct (8)	Sitagliptin 100 mg	placebo	20	-.375(.072)	0	11	-.0664 (.553)	0.229	13	0.514 (.209)	0.014	19	-.0753 (.228)	0.001
Indirect (9)	Linagliptin 5 mg	Sitagliptin 100 mg	-	-.012(.139)	>.05	-	0.454 (.893)	>0.05	-	0.197 (.332)	>.05	4	-.0497(.354)	>.005

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results showed no significant difference between linagliptin and sitagliptin in terms of clinical efficacy and they had the same effect.

Kommentare zum Review

Die Publikation wurde von der Shafayab Gostar Company, Tehran, Iran finanziell unterstützt.

Men P et al., 2018 [49].

Efficacy and safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

This systematic review synthesized currently available evidence to provide a better understanding of the comparative efficacy and safety of saxagliptin in treating type 2 diabetes.

Methodik

Population:

- patients over 18 years of age with type 2 diabetes

Intervention:

- saxagliptin (as monotherapy or in dual or triple therapy)

Komparator:

- placebo or other active antidiabetic interventions (as monotherapy or in dual or triple therapy)

Endpunkte:

- HbA1c, proportion of patients achieving HbA1c targets of <7%, fasting plasma glucose (FPG) concentration, overall and serious adverse events, body weight, confirmed hypoglycemia, heart failure, pancreatitis, arthralgia, and other adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- To March 2018 in PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science, and 2 Chinese databases

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 30 trials involving 29,938 participants

Charakteristika der Population:

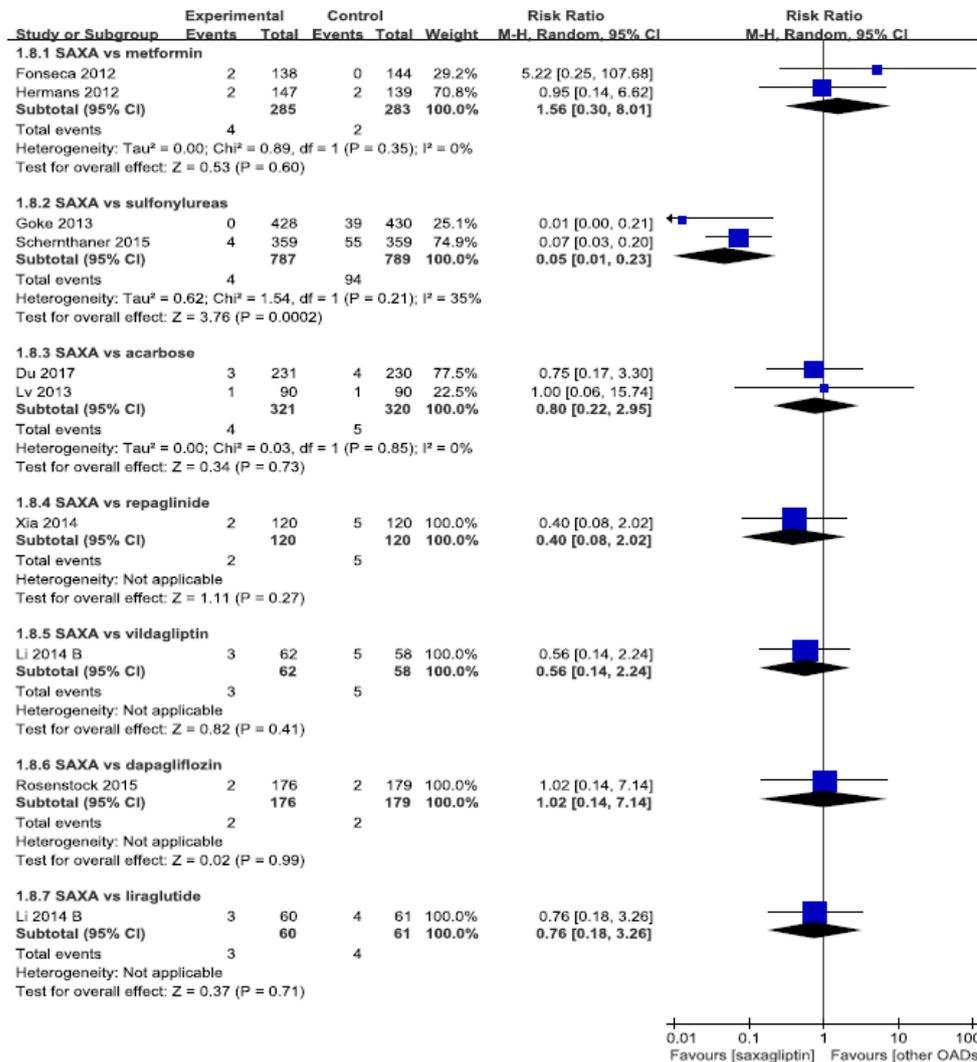
- Only RCTs involving >150 patients.
- demographics of the patient populations were comparable
 - mean age of 42.0 to 72.6 years
 - mean duration of type 2 diabetes ranged from 0.4 to 16.7 years
 - mean baseline HbA1c levels between 7.6% and 10.7%.

Qualität der Studien:

- Random sequence generation adequate in 25 trials, and allocation concealment adequately described in 16 trials. Two trials were considered to be at high risk of performance and detection bias. All studies were judged to be at low risk of attrition, reporting and other bias.

Studienergebnisse:

- HbA1c of <7%: Proportion significantly greater with saxagliptin as add-on (RR 1.67, 95% CI 1.55 to 1.81; $p < 0.00001$) or compared to metformin (RR 1.30, 95% CI 1.04 to 1.63; $p = 0.02$) and acarbose (RR 2.38, 95% CI 1.17 to 4.83; $p = 0.02$). However, no significant differences were observed in comparisons of saxagliptin with other active comparators
- FPG: significantly greater reductions of saxagliptin as add-on therapy to other antidiabetic agents: (WMD -14,08 mg/dL, 95% CI -15.82 to -12.34; $p < 0.00001$); added to metformin, saxagliptin produced a significantly smaller reduction in FPG compared with sulfonylureas (WMD 9.05 mg/dL, 95% CI 6.18 to 11.93; $p < 0.00001$), liraglutide (WMD 7.60 mg/dL, 95% CI 1.76 to 13.44; $p = 0.01$) and dapagliflozin (WMD 18.00 mg/dL, 95% CI 10.10 to 25.90; $p < 0.00001$). However, no significant differences were observed when saxagliptin was compared with other active comparators
- Hypoglycemia: Compared with sulfonylureas, saxagliptin significantly reduced the risk of hypoglycemia by 95% (see figure). No significant differences were observed in comparison with other active comparators, including other DPP-4 inhibitors.



- Body weight: Saxagliptin was inferior to liraglutide (WMD 5.10 kg, 95% CI 1.66 to 8.54; p = 0.004) and dapagliflozin (WMD 2.40 kg, 95% CI 1.69 to 3.11; p < 0.00001). However, treatment with saxagliptin was associated with significantly less effect on body weight than sulfonyleureas (WMD -2.34 kg, 95% CI -3.31 to -1.36; p < 0.00001). In comparison with other DPP-4 inhibitors, changes in body weight were similar.
- Overall and serious adverse events: Reduction in AE vs acarbose (RR 0.71, 95% CI 0.57 to 0.89; p = 0.03) and liraglutide (RR 0.41, 95% CI 0.24 to 0.71; p = 0.001) when added to metformin, no other significant differences.
- Other adverse events:
 - Pancreatitis and heart failure: no significant difference vs placebo and SU
 - Arthralgia: saxagliptin could significantly reduced the risk of arthralgia vs sitagliptin (RR 0.20, 95% CI 0.04 to 0.90; p = 0.04), but not compared with other active treatments.
 - saxagliptin was not associated with any increased risks of upper respiratory tract infection, urinary tract infection and nasopharyngitis compared with both placebo and active comparators

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, Generally, saxagliptin has similar efficacy compared with most oral antidiabetic drugs, while may be more effective than acarbose. Saxagliptin is safe in the treatment of T2D, especially having a better safety profile than acarbose and sulfonylureas.

Kommentare zum Review

Die Ergebnisse der Studien mit Placebo als Komparator wurden nicht dargestellt, genau wie die Ergebnisse zu Sagagliptin 2,5 mg.

Li D et al., 2018 [43].

Risks of diabetic foot syndrome and amputation associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

to evaluate the association between SGLT2i and risk of DFS and amputation in patients with T2D, and to clarify whether the increased risk of amputations is a drug-specific effect or a class effect.

Methodik

Population:

- patients with type 2 diabetes

Intervention:

- SGLT2i

Komparator:

- placebo or other OADs

Endpunkte:

- Diabetic foot syndrome and amputation were identified using pre-specified lists from the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

Recherche/Suchzeitraum:

- To June 2017 PubMed, Embase and CENTRAL

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- fourteen RCTs consisting of 26,167 participants

Charakteristika der Population:

- Different Background therapies in the trials

Qualität der Studien:

- Thirteen RCTs were judged low risk of bias because they reported adequate random sequence generation and allocation concealment. Eight RCTs were low risk of performance bias, and six RCTs were low risk of detection bias. However, twelve RCTs reported the occurrence of events of interest online but not in the published paper, and judged unclear risk of reporting bias. All RCTs were judged low risk of attrition bias owing to the clear elaboration of discontinuation situation.

Studienergebnisse:

- Diabetic foot syndrome risk: only nine studies reported at least one case with **no significant** differences between SGLT2i and comparators
- Amputation risk: only four RCTs reported at least one case; No RCT was available to evaluate the amputation risk of dapagliflozin. SGLT2i as a class were **not significantly** associated with increased risk of amputation as compared with comparators
 - Subgroupmeta-analysis showed that canagliflozin (OR 1.89, 95% CI 1.37–2.60), but not empagliflozin (OR 0.71, 95% CI: 0.71–1.48), was significantly associated with an increase in amputation risk.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Current evidence from available RCTs suggests that SGLT2i, as a class, are not significantly associated with increased risk of DFS. However, canagliflozin, but not empagliflozin, may increase the risk of amputations. Although the underlying mechanism remains uncertain, SGLT2i, especially canagliflozin, should be used with caution in patients who are at high risk of amputation.

Liu W et al., 2018 [45].

Efficacy and Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Fifteen Clinical Trials

Fragestellung

This study aimed to assess the effects and safety of IDeg versus IGlar.

Methodik

Population:

- patients diagnosed with type 1DM(T1DM) or type 2DM

Intervention:

- Insulin Degludec once a day

Komparator:

- Insulin Glargine

Endpunkte:

- change in the HbA1c and (FPG); proportion of patients who achieved HbA1c levels of <7%.
- The safety assessments considered adverse events, hypoglycemia, and body weight.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Library electronic databases up to July 15, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 studies with 16,328 patients
 - ten studies enrolled patients with T2DM

Qualität der Studien:

- all the studies had Jadad scores of 3 points or more. Therefore, all the included studies were of high quality

Studienergebnisse:

Population Items	N2	T2DM: pooled effect size IDeg:IGlar (95% confidence interval)
Change of HbA1c	13,986	MD = 0.04% (0.00, 0.07%) [#]
Change of FPG	12,544	MD = -0.34 (-0.45, -0.23) [#]
Change of body weight	13,986	MD = 0.05 (-0.11, 0.22)
Participants achieved HbA1c levels of <7%	4754	RR = 0.96, (0.90, 1.03)
Overall hypoglycemia	6349	RR = 0.82 (0.73, 0.92) [#]
Nocturnal hypoglycemia	6349	RR = 0.74 (0.66, 0.82) [#]
Adverse events	13,590	OR = 0.94 (0.87, 1.01)
Serious adverse events	13,590	OR = 0.95, (0.87, 1.03)
Adverse events possibly/probably related to the trial product	5496	OR = 1.05 (0.86, 1.29)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this systematic review and meta-analysis of 15 RCTs demonstrate that IDeg exhibits a similar reduction of HbA1c to that of IGLar but a lower FPG value. The rates of nocturnal hypoglycemia were significantly decreased in the IDeg group for both T1DM and T2DM patients, while the overall hypoglycemia was only reduced in patients with T2DM. These findings indicate that IDeg might be a safer option to patients with diabetes mellitus who need basal insulin therapy.

Kommentare zum Review

In den Review waren auch Studien mit T1DM eingeschlossen. Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt.

Zaccardi F, et al. 2017 [67].

Comparison of glucose-lowering agents after dual therapy failure in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trial.

Fragestellung

To assess the evidence supporting the choice of third-line agents in adults with inadequately controlled type 2 diabetes.

Methodik

Population:

- adult patients with type 2 diabetes with sub-optimal glucose control on dual therapy with metformin and a second-line agent (“dual therapy failure”)

Intervention/Komparator:

- third-line glucose-lowering agents added to metformin-based dual treatments

Endpunkte:

- cardiometabolic outcomes (HbA1c, fasting plasma glucose [FPG], body weight, systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, LDL and HDL cholesterol, and triglycerides) and hypoglycaemia

Recherche/Suchzeitraum:

- between January 2000 and July 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 43 with 16 590 participants
- metformin combined with: sulphonylureas (SUs) in 20 RCTs; thiazolidinediones (TZDs) in 10; basal or rapid-acting insulin in 6; dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors in 3; glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in 2; and sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors in 2

Qualität der Studien:

- overall risk of bias: low, high and unclear in 31 (63.3%), 3 (6.1%) and 15 (30.6%) studies, respectively
- high or unclear domain-specific bias was lowest for selective reporting (20.4%) and highest for incomplete outcome data (34.7%)
- almost all studies were supported by one or more pharmaceutical companies (other bias)

Studienergebnisse:

- Direct pairwise comparisons for HbA1c, fasting plasma glucose, and body weight, by outcome, background therapy, and RCTs duration



Outcome	Drug A	Drug B	Metformin + Sulphonylurea (24-36 weeks)				Mean Difference (95% CI)	I ² (p-value)
			No. of		RCT	Part.		
			RCT	Part.				
HbA1c (%)	DPP-4i	Placebo	5	2146			-0.65 (-0.78, -0.52)	59.5 (0.042)
	Basal	GLP-1RA	4	2191			0.21 (-0.03, 0.45)	86.9 (0.000)
	SGLT-2i	Placebo	3	959			-0.73 (-0.92, -0.54)	69.9 (0.036)
FPG (mmol/l)	DPP-4i	Placebo	4	1678			-0.76 (-0.99, -0.53)	10.5 (0.341)
	SGLT-2i	Placebo	3	959			-1.71 (-1.95, -1.47)	0.0 (0.512)
Body weight (kg)	Basal	GLP-1RA	4	2141			3.50 (2.93, 4.07)	69.5 (0.020)
	SGLT-2i	Placebo	3	961			-1.96 (-2.29, -1.62)	0.0 (0.747)
	GLP-1RA	Placebo	2	832			-0.91 (-1.52, -0.29)	26.3 (0.244)
	Basal	Placebo	2	557			2.74 (1.39, 4.09)	77.0 (0.037)
	DPP-4i	Placebo	2	1190			0.52 (0.07, 0.98)	51.8 (0.150)

Outcome	Drug A	Drug B	Metformin + Thiazolidinedione (24-36 weeks)				Mean Difference (95% CI)	I ² (p-value)
			No. of		RCT	Part.		
			RCT	Part.				
HbA1c (%)	GLP-1RA	Placebo	4	1337			-0.88 (-1.14, -0.61)	81.1 (0.001)
	SGLT-2i	Placebo	2	477			-0.68 (-0.86, -0.51)	35.3 (0.214)
	DPP-4i	Placebo	2	573			-0.70 (-0.87, -0.53)	0.0 (0.366)
FPG (mmol/l)	GLP-1RA	Placebo	3	982			-1.57 (-2.26, -0.88)	85.6 (0.001)
	DPP-4i	Placebo	2	572			-0.77 (-1.15, -0.38)	10.5 (0.291)
Body weight (kg)	GLP-1RA	Placebo	4	1284			-2.40 (-2.86, -1.95)	5.5 (0.365)

- Direct pairwise comparisons for hypoglycaemia, by outcome, background therapy, and RCTs duration

Drug A	Drug B	Metformin + Sulphonylurea (24-36 weeks)				Odds Ratio (95% CI)	I ² (p-value)
		No. of					
		RCT	Part.	Hypo*			
DPP-4i	Placebo	5	2280	293	3.06 (1.52, 6.14)	54.0 (0.069)	
Basal	GLP-1RA	3	1684	523	1.58 (0.86, 2.90)	84.1 (0.002)	
SGLT-2i	Placebo	3	972	77	1.77 (1.02, 3.07)	14.9 (0.309)	
Basal	Placebo	2	557	166	2.76 (1.49, 5.11)	55.6 (0.134)	
GLP-1RA	Placebo	2	832	180	2.33 (1.62, 3.35)	0.0 (0.351)	

Drug A	Drug B	Metformin + Thiazolidinedione (24-36 weeks)				Odds Ratio (95% CI)	I ² (p-value)
		No. of					
		RCT	Part.	Hypo*			
GLP-1RA	Placebo	4	1408	122	2.85 (1.71, 4.74)	8.6 (0.350)	
DPP-4i	Placebo	3	847	40	1.38 (0.69, 2.76)	0.0 (0.514)	

Drug A	Drug B	Metformin + Sulphonylurea (52-54 weeks)				Odds Ratio (95% CI)	I ² (p-value)
		No. of					
		RCT	Part.	Hypo*			
SGLT-2i	Placebo	2	530	46	1.62 (0.87, 3.02)	0.0 (0.428)	

*Hypo: Participants with hypoglycaemia event(s), Comparisons with only one study are not shown. CI: Confidence interval; Part.: = Participants; Basal: Basal (long-acting) insulin; DPP-4i: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1RA: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT-2i: Sodiumglucose cotransporter-2 inhibitor.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Moderate-quality evidence supports the choice of a third-line agent only in patients on metformin combined with a SU or a TZD, with SGLT-2 inhibitors performing generally better than other

drugs. In suggesting third-line agents, future guidelines should recognize the widely differing evidence on the various dual therapy failures.

Kommentare zum Review

- *Funding information: F.Z. is a Clinical Research Fellow funded with an unrestricted Educational Grant from Sanofi-Aventis to the University of Leicester. The funding source had no involvement in this study.*

Yang Y et al. 2017 [65].

Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes:
Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials Titel des Reviews

Fragestellung

We aimed to assess the safety and efficiency of the novel sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor in combinations with insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus (T1DM and T2DM).

Methodik

Population:

- more than 18 years old, HbA1c between 7% and 12%, treated by insulin who were diabetes mellitus diagnosed by WHO diagnostic criteria

Intervention:

- SGLT2 inhibitors plus insulin versus placebo plus insulin or only insulin no matter the dose and kind of SGLT2 inhibitor and insulin

Komparator:

- placebo combined with insulin or only insulin in which the insulin method was same to experimental group

Endpunkte:

- adverse reactions including hypoglycemia, UTI, and GTI, the effective indicators including HbA1c and fasting plasma glucose (FPG)

Recherche/Suchzeitraum:

- from January 2010 to December 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrance System Evaluate Method

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 with 3069 Patients

Charakteristika der Population:

- 8 of 9 studies double-blinded, randomized, placebo controlled trials,
- 1 study randomized no placebo control trail,
- 2 studies Ila pilot trials;
- 1 study single-center,
- 6 studies multicentre
- experimental group in 9 studies SGLT2 inhibitor combined with insulin,
 - SGLT2 inhibitors were respectively dapagliflozin (3 studies), empagliflozin (3 studies), sapagliflozin (1 study), canagliflozin (1 study), and tofogliflozin (1 study),
 - control group were placebo with insulin or insulin itself
- Insulin therapy was not limited as long as the insulin therapy was the same in both 2 groups
- Intervention duration ranged from 2 to 78 weeks

Qualität der Studien:

- studies had low risk of bias

Studienergebnisse:

- Body weight
 - reduction was 2.53kg with SGLT2 inhibitors as add-on treatment in DM2 compared with placebo
 - n=696, MD -2,53 kg, 95%CI [-3,50 to -1,56], P<.00001
- Risk of GTI
 - events of GTI higher in SGLT2 inhibitors group compared with control group (OR 4,28, 95%CI [2,00-9,16], P=.0002)
- Risk of hypoglycemia and UTI
 - no statistical difference in the incidence of hypoglycemia (but a tendency to increase) and urinary infection

Anmerkung/Fazit der Autoren

SGLT2 inhibitors have improved the HbA1c, FPG, and body weight when combined with insulin and decreased the dose of insulin without increasing the risk of hypoglycemia. However, SGLT2 inhibitor was proved to be related to the events of GTI, despite SGLT2 inhibitors appeared to be well tolerated. We suggest that more monitoring should be done to prevent the events of GTI, and more randomized controlled trials should be planned next step

Kommentare zum Review

- *The authors have no funding and conflicts of interest to disclose.*

Singh S et al. 2017 [60].

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

This systematic review and metaanalysis assessed the clinical efficacy and safety of GLP-1 RAs compared with basal insulins.

Methodik

Population:

- adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral antihyperglycemic drugs

Intervention:

- GLP-1 RAs

Komparator:

- basal insulins

Endpunkte:

- change from baseline to 26 weeks (10 weeks) of treatment in haemoglobin A1c (HbA1c) and weight, proportion of patients experiencing hypoglycaemia

Recherche/Suchzeitraum:

- from database inception to September 9, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs meta-analysed

Charakteristika der Population:

-

Qualität der Studien:

- selection bias assessed as unclear in
 - 7 trials for random sequence generation and in
 - 4 trials for allocation concealment
- all trials open label
- attrition bias (see incomplete outcome data) was assessed to be low in
 - 12 trials (percentage of patients lost to follow-up reported as 0%-3% in all arms) and
 - unclear in 3 trials

Studienergebnisse:

- Body weight
 - mean difference in bodyweight for insulin glargine vs. ...
 - exenatide 10 µg: -4.31 kg (95% CI, -4.71, -3.90; I2 = 76%),
 - exenatide 2 mg LAR: -2.85 kg (95% CI, -3.20, -2.49; I2 = 96.5%),

- liraglutide 1.8 mg: -4.65 kg (95% CI, -5.08, -4.22; I² = 89.1%), and
- dulaglutide 0.75 mg: -1.98 kg (95% CI, -2.32, -1.64, I² = 91%)
- mean weight reduction was seen with all GLP-1 RAs
- Hypoglycaemia
 - interpretation of analysis limited by inconsistent definitions and reporting
- Gastrointestinal events
 - meta-analyses not conducted as reporting across studies was insufficient to allow meaningful analyses

Anmerkung/Fazit der Autoren

Although weight reduction is seen with all GLP-1 RA's, only the once-weekly agents, exenatide LAR and dulaglutide, demonstrate significant HbA1c reductions when compared to basal insulins.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2017 [5].

New drugs for type 2 diabetes: second-line therapy – science report

Fragestellung

1. For adults with type 2 diabetes on metformin monotherapy with inadequate glycemic control, what is the comparative efficacy and safety of using a drug from one of the following classes as a second-line drug?
 - a. Sulfonylurea
 - b. Insulin
 - c. DPP-4 inhibitor
 - d. GLP-1 analogue
 - e. SGLT-2 inhibitor.
2. For adults with type 2 diabetes, what are the comparative cardiovascular effects of drugs belonging to one of the following classes?
 - a. Insulin
 - b. DPP-4 inhibitor
 - c. GLP-1 analogue
 - d. SGLT-2 inhibitor.

Methodik

Table 3: Population, Intervention, Comparator, Outcome, and Study Designs of Interest

Population	For research question 1: Adults with type 2 diabetes on pharmacotherapy with inadequate glycoemic control ^a For research question 2: Adults with type 2 diabetes	
Interventions^b	SGLT-2 inhibitors	canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin
	GLP-1 analogues	dulaglutide, exenatide, liraglutide, albiglutide
Comparators^c	DPP-4 inhibitors	alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin
	SGLT-2 inhibitors	canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin
	GLP-1 analogues	dulaglutide, exenatide, liraglutide
	DPP-4 inhibitors	alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin
	Sulfonylureas	chlorpropamide, gliclazide, glimepiride, glyburide, tolbutamide
	Insulin, insulin analogues, and insulin analogue biosimilars	Regular insulin, pork insulin, insulin aspart, insulin lispro, insulin glulisine, insulin NPH, insulin detemir, insulin glargine, mixed regular insulin/insulin NPH, mixed insulin lispro/lispro protamine and mixed insulin aspart/aspart protamine (see Table 2)
Metformin		
Placebo		

Outcomes	Clinical benefits^d	<p>Reduction in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • composite of death from cardiovascular causes/nonfatal myocardial infarction/nonfatal stroke • death from cardiovascular causes • all-cause mortality • fatal and nonfatal myocardial infarction • fatal and nonfatal stroke • unstable angina • hospitalization for unstable angina • heart failure • hospitalization for heart failure • transient ischemic attack • coronary revascularization procedure • blood pressure • body weight • body mass index • hemoglobin A1C <p>Discontinuation of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • blood pressure medication
	Clinical harms	<ul style="list-style-type: none"> • total adverse events • serious adverse events • withdrawals due to adverse events
	Other notable harms	<ul style="list-style-type: none"> • hypoglycemia • urogenital adverse events • renal adverse events • lipids • ketoacidosis • bone fractures • bladder cancer • pancreatitis • pancreatic cancer

A1C = glycated hemoglobin; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; NPH = neutral protamine Hagedorn; SGLT-2 = sodium-glucose cotransporter-2.

^a In the previous CADTH reviews, inadequate control was defined as hemoglobin A1C > 6.5% or fasting plasma glucose > 7 mmol/L or two-hour post-prandial glucose > 10 mmol/L.

^b Interventions may include regimens combining the above drugs with metformin, a sulfonylurea, insulin product and/or other drug (e.g., pioglitazone) as indicated in the Health Canada product monographs. Other drugs (including meglitinides, alpha-glucosidase inhibitors, thiazolidinediones or insulin degludec) may also be included as comparators in the network meta-analysis.

^c Based on a reduction in events, or a change in clinical measurement signifying improvement or clinical benefit.

^d A decrease in weight will be considered a clinical benefit, while an increase in weight will be considered a harm.

Recherche/Suchzeitraum:

- up to March, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias (ROB) tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 Reports included, Presenting data from 3 unique studies
- Results research question 1
 - systematic review identified 175 unique RCTs
 - evidence available for sulfonylureas, SGLT-2 inhibitors, DPP-4 inhibitors, thiazolidinediones (TZDs), GLP-1 analogues, basal insulin, alpha-glucosidase inhibitors, meglitinides, and biphasic insulin
 - No studies of bolus insulin reported outcomes of interest.
- Results Research Question 2
 - systematic review identified 17 unique RCTs
 - 11 reported outcomes of interest
 - evidence available for SGLT-2 inhibitors, DPP-4 inhibitors, TZDs, and GLP-1 analogues

Charakteristika der Population:

Table 5: Summary of Trial Characteristics

Trial Characteristics	Categories	Number of Included Studies
Publication status	Unique RCTs	175
	Unique RCTs reporting outcomes of interest	166
Country	Multinational	83
	Single country	73
	Not reported	10
Study design	Parallel RCTs	164
	Crossover RCTs	2
Sponsors	Industry	119
	Public funding	9
	Not reported	36
Intervention comparison	Placebo control	48
	Active control	87
	Both	31
Duration of stable background therapy		Range: ≥ 4 weeks to ≥ 12 weeks
Publication year		Range: 1997 to 2016
Randomized sample size		Range: 21 to 2,789
Duration of study treatment		Range: 4 to 156 weeks

RCT = randomized controlled trial.

Qualität der Studien:

- RCTs generally had a moderate risk of bias (ROB)
- commonly failed to adequately report their methods for random sequence generation and allocation concealment
- At least 20% of the studies were assessed to be at high ROB related to incomplete reporting of efficacy or safety outcomes.
- Limitations
 - For populations inadequately controlled with first-line metformin monotherapy who required a second-line drug, most identified trials included patients using varied and unspecified anti-diabetes drugs at baseline which limited their inclusion in this review.
 - This specifically impacted the inclusion of results from emerging trials reporting clinically important outcomes (e.g., EMPA-REG OUTCOME and LEADER) in the analyses for research question 1. Outcomes from these studies could not be considered in the

economic evaluation, as only NMA results from research question 1 informed the analyses.

- For populations inadequately controlled on metformin, there was little evidence for the effect of second-line drugs on long-term diabetes-related complications.
- Low events rates limited the ability to perform NMA for many outcomes. When feasible and appropriate, the best possible alternative synthesis approach was used (meta-analysis, narrative).
- Statistical approaches to Bayesian NMA rely on a number of key assumptions, including transitivity, consistency, and homogeneity. The NMA analyses presented in this report for research questions 1 and 2 were generally assessed to be valid; however, we were unable to statistically assess the consistency assumption for some outcomes reported due to the limited number of studies informing the evidence network.
- The varied baseline characteristics of the participants included in research question 2 may also have produced some heterogeneity, which was difficult to investigate comprehensively due to the limited number of studies reporting outcomes of interest.

Studienergebnisse:

Results research question 1: Selected NMA results found the following:

- Nonsevere hypoglycemia:
 - Compared with metformin monotherapy, the odds of nonsevere hypoglycemia were higher with sulfonylurea and basal and biphasic insulin.
 - When the classes were compared, all classes except biphasic insulin significantly reduced odds of nonsevere hypoglycemia relative to sulfonylurea (67 RCTs).
- Body weight:
 - Relative to metformin monotherapy, sulfonylurea and basal insulin increased mean body weight (range 2.1 kg to 2.8 kg) with no significant differences between these classes. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 agonists were associated with significant reductions in mean body weight relative to metformin monotherapy (range –1.4 kg to –2.2 kg). All noninsulin treatments added to metformin resulted in significant reductions in mean body weight relative to sulfonylurea (range –1.9 kg to –4.3 kg).
 - SGLT-2 inhibitors and GLP-1 agonists also resulted in significant reductions in mean body weight relative to DPP-4 inhibitors (70 RCTs).
- Total adverse events:
 - Compared with metformin monotherapy, GLP-1 agonists and basal or biphasic insulin significantly increased the total number of adverse events.
 - When the classes were compared, basal and biphasic insulin significantly increased total adverse events when compared with all other classes.
 - GLP-1 agonists significantly increased total adverse events when compared with DPP-4 and SGLT-2 inhibitors (57 RCTs).
- There were limited data for mortality and clinically important long-term complications of diabetes.

Results Research Question 2: Select NMA results found the following:

- Major adverse cardiovascular events (6 RCTs), cardiovascular mortality (5 RCTs), hospitalizations for heart failure (5 RCTs), total adverse events (3 RCTs):

- When compared with placebo, SGLT-2, DPP-4 inhibitors, and GLP-agonists did not significantly increase or decrease the relative risk of events.
- Severe hypoglycemia: There was a significantly lower risk of severe hypoglycemia with GLP-1 agonists relative to DPP-4 inhibitors and placebo (8 RCTs).
- All-cause mortality: Compared with placebo and DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors reduced the risk of all-cause mortality. None of the other treatments reduced the risk of all-cause mortality (8 RCTs).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Results from the systematic review align with other class-level systematic reviews and meta-analyses that have assessed the comparative efficacy of anti-diabetes drugs in patients with inadequate glycemic control on metformin monotherapy, although this review includes significantly more RCTs and examines many more clinical outcomes and adverse events.

Results also support current clinical practice guidelines for this patient population by Diabetes Canada. Similar to the previous CADTH review and other systematic reviews on oral anti-diabetes drugs, there remained a lack of conclusive evidence regarding the effects of various therapies on the long-term complications of diabetes.

There are clear correlations between type 2 diabetes and the long-term health impacts related to heart disease, premature death, and cardiovascular complications. Many of the large cardiovascular outcome RCTs were powered for cardiovascular safety outcomes yet limited in the reporting of many other efficacy outcomes. As a result, it is difficult to place the noted cardiovascular benefits in context with other outcomes related to glycemic control.

Although it was not possible to consider the data from the recent large clinical trials (e.g., EMPA-REG OUTCOME and LEADER) in the NMA for research question 1, results show benefit in the high-risk populations studied. Treatment options for patients at high risk for cardiovascular disease should consider these study results in context with the results from the NMA.

Kommentare zum Review

- *CADTH is an independent, not-for-profit organization responsible for providing Canada's health care decision-makers with objective evidence to help make informed decisions about the optimal use of drugs, medical devices, diagnostics, and procedures in our health care system.*
- *Funding: For this project, CADTH worked in partnership with the Methods and Applications Group for indirect Comparisons (MAGIC), funded by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) through the Drug Safety and Effectiveness Network (DSEN) initiative.*

Gu J, et al. 2016 [39].

The efficacy and safety of liraglutide added to metformin in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

In this study we conducted a meta-analysis to compare the efficacy and safety of liraglutide plus metformin with other drugs in patients with T2DM

Methodik

Population:

- adult patients with T2DM [HbA1c between either 6.5 or 7.0 and either 10.0 or 11.0%, depending on previous treatment]

Intervention:

- Liraglutide plus metformin

Komparator:

- antidiabetic therapy or placebo

Endpunkte:

- HbA1c, bodyweight, fasting plasma glucose (FPG), postprandial plasma glucose(PPG), systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP)

Recherche/Suchzeitraum:

- bis Feb. 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale
- I2 statistic of < 25%, ~50%, ~75%, ~100% are considered to have no, low, moderate, and high degree of heterogeneity

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs (N= 4,657)

Study	Year	Intervention
Nauck M ¹⁹	2009	0.6 mg liraglutide
		1.2 mg liraglutide
		1.8 mg liraglutide
		4 mg glimepiride
		Placebo
Russell-Jones D ²⁰	2009	1.8 mg liraglutide
		Placebo
		24 IU insulin glargine
Dungan KM ⁴¹	2014	1.8 mg liraglutide
		1.5 mg dulaglutide
Ma Z ⁴²	2015	1.8 mg liraglutide
		NPH
Davies M ⁴³	2011	1.2 mg liraglutide
		1.8 mg liraglutide
		100 mg sitagliptin
Brady EM ⁴⁴	2014	1.2 mg liraglutide
		4 mg glimepiride
Yang W ⁴⁵	2011	0.6 mg liraglutide
		1.2 mg liraglutide
		1.8 mg liraglutide
		4 mg glimepiride
Charbonnel B ⁴⁶	2013	1.2 mg liraglutide
		100 mg sitagliptin
Pratley R ⁴⁰	2011	1.2 mg liraglutide
		1.8 mg liraglutide
		100 mg sitagliptin

Qualität der Studien:

- 5 Studien = Jaded Score 3; 4 Studien = Jaded Score 4 (Any study with a score ≥ 3 is considered to be of high quality)

Studienergebnisse:

- Seven studies reported the data in bodyweight. As an add-on to metformin, liraglutide lowered bodyweight more than control (placebo, sitagliptin, glimepiride, dulaglutide, insulin glargine, and NPH) (WMD = - 2.13 kg, 95%CI: - 2.87, - 1.38; P < 0.001).
- When used combination with metformin, 1.2 mg/day liraglutide notably decreased bodyweight compared with sitagliptin (WMD = - 2.01 kg, 95%CI: - 2.78, - 1.25; P < 0.001), and glimepiride (WMD = - 2.42 kg, 95%CI: - 2.73, - 2.12; P < 0.001).

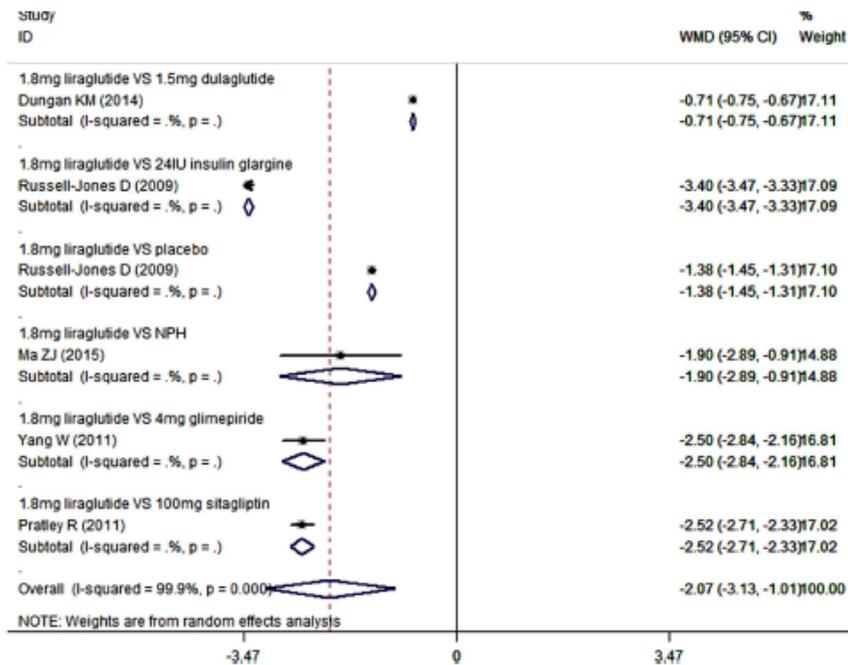


Figure 4. Bodyweight: 1.8mg liraglutide add-on to metformin VS. control.

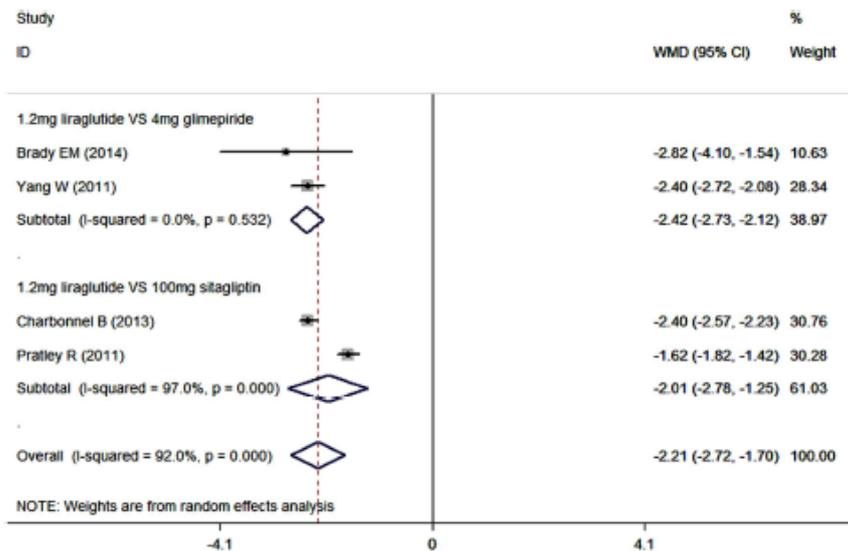


Figure 5. Bodyweight: 1.2mg liraglutide add-on to metformin VS. control.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis investigated the efficacy and safety of liraglutide in combination with metformin, compared to other therapies for patients with T2DM. Overall, the results of our study suggest that compared with other therapies, liraglutide in combination with metformin showed greater reduction in terms of HbA1c levels, body weight, FPG, and PPG, and similar changes in SBP and DBP. In addition, when used as add-on therapy to metformin, liraglutide did not increase the risk of hypoglycemia, but induced a higher incidence of gastrointestinal disorders. However, considering the potential limitations in this study, more large-scale, well-conducted RCTs are needed to identify our findings.

Kommentare zum Review

- *This study was supported by the Science and Technology projects of Liaoning Province and the Science and Technology projects of Shenyang City*
- *The authors declare no competing financial interests.*

Foroutan N, et al. 2016 [10].

ggf. (assessed as up to date Jahr)

Safety and efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs sulfonylurea in metformin-based combination therapy for type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The purpose of this study was to compare the safety and efficacy of DPP-4 inhibitors versus sulfonylurea as adjunctive second-line therapy in patients with type 2 diabetes mellitus, inadequately controlled with metformin mono-therapy.

Methodik

Population:

- all adults with T2DM requiring an OHA to be added to MET because of inadequate glycemic control (HbA1c > 6.5%, FPG > 7 mmol/L or 2-hour postprandial glucose > 10 mmol/L)

Intervention:

- DPP-4 inhibitors

Komparator:

- sulfonylurea

Endpunkte:

- cardiovascular events, HbA1c % change from baseline, body weight, hypoglycemic event rate

Recherche/Suchzeitraum:

- from 1980 to June 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 RCTs: 10 139, 9 187 and 10 616 participants included for HbA1c%, body weight and hypoglycemia, respectively

Qualität der Studien:

- studies were of "low risk of bias"
- incomplete outcome data (missing data) was quite high in four studies
- concerns about risk of bias in four studies

- ultimate quality of evidence per outcome according to GRADE was “moderate

Studienergebnisse:

- Cardiovascular events (CVE): no studies measured CVE
- Safety assessment: significant decrease in the rate of hypoglycemic events in favor of DPP-4 inhibitors (RR= 0.12; P<0.00001) involving 10 616 patients, with at least one hypoglycemic event during the follow-up period (12-104 weeks)
- Body weight: decreased by 2.2 kg (95% CI 1.7-2.7) with DPP-4 inhibitors, compared with sulfonylureas

Anmerkung/Fazit der Autoren

Conclusion: The review shows that, in terms of clinical efficacy, there is no significant difference between DPP4-inhibitors and sulfonylurea when either is added to metformin mono-therapy. In contrast, the safety assessment analysis showed a significant decrease in the risk of hypoglycemic events in patients using DPP4-inhibitors.

Crowley MJ, et al., 2016 [8].

Metformin Use in Patients with Contraindications or Precautions

Fragestellung

KQ 1. For patients with type 2 diabetes and an apparent contraindication or precaution to metformin use (eg, renal insufficiency, congestive heart failure, chronic liver disease, or older age):

- a. What is the rate of lactic acidosis in patients taking metformin?
- b. How does the rate of lactic acidosis in patients taking metformin compare with the rate in patients taking other hypoglycemics?

KQ 2. For patients with type 2 diabetes and an apparent contraindication or precaution to metformin use, what are the potential benefits and harms (other than lactic acidosis) of continued treatment with metformin?

Methodik

Population:

- patients with type 2 diabetes and an apparent contraindication or precaution to metformin

Intervention:

- Metformin use alone or in combination with other glucose-lowering treatment.

Komparator:

- Non-metformin oral or injectable hypoglycemic medication(s)

Endpunkte:

- mortality and major adverse cardiovascular event (MACE) outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- up to November 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias (ROB) tool for RCTs and the key quality criteria described in the Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ's) Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews, adapted to this specific topic and customized to observational studies, Strength of evidence (SOE) was assessed using the approach described in the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)'s Methods Guide

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- overall 37 (29 observational studies and 8 RCTs) included
 - 9 studies addressed KQ 1 and
 - 32 studies addressed KQ 2

Charakteristika der Population:

- studies reported data relevant to older adults (n = 16), patients with CHF (n = 11), patients with CKD (n = 9), and patients with CLD (n = 3)

Since a 2010 Cochrane review (16), there are limited new data examining the rate of LA with metformin use; however, we found 9 contemporary observational studies reporting on this outcome in individuals with an identified precaution or contraindication to metformin use.

16. Salpeter SR, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2010(4):CD002967.

KQ 1a

Qualität der Studien:

- The risk of bias for these studies was judged to be high.

Studienergebnisse:

- Limited data (2 studies, no RCTs) suggest the incidence of LA in metformin users who have CKD is slightly higher than the upper bounds (4.3/100,000) reported in the Cochrane review.
- The limited data (2 studies, no RCTs) on incidence rates of LA among older adults are inconclusive.
- No studies reported incidence rates for individuals with CHF or CLD.

KQ 1b

Qualität der Studien:

- The risk of bias for these studies was judged to be low (n = 2) or moderate (n = 3).

Studienergebnisse:

- Five studies (no RCTs) comparing rates of LA with metformin use versus non-metformin diabetes treatment do not suggest a higher rate of LA with metformin use among individuals with CKD, CHF, or CLD.
- No study reported this outcome for older adults without one of these comorbid conditions.

- Based on our synthesis of observational evidence, the risk of LA with metformin use among individuals with a contraindication or precaution appears to be low (ie, not higher than the risk of LA with other hypoglycemic medications).

KQ 2

Qualität der Studien:

- Studies included for KQ 2 were mostly rated as moderate ROB, with some rated low ROB

Studienergebnisse:

- Five studies (no RCTs) comparing rates of LA with metformin use versus non-metformin diabetes treatment do not suggest a higher rate of LA with metformin use among individuals with CKD, CHF, or CLD.
- Among patients with T2D and CKD, metformin use is associated with a significantly lower risk of all-cause mortality (n = 5); limited evidence was identified for major adverse cardiovascular events (MACE, n = 2).
- Among patients with T2D and CHF, metformin use is also associated with a significantly lower risk of all-cause mortality (n = 11) and heart failure readmission (n = 4), but risk of cardiovascular mortality did not differ (n = 3).
- Among patients with T2D and CLD, limited evidence suggests a lower risk of all-cause mortality (n = 3) may be associated with metformin use.
- There was no evidence identified for MACE in relation to CLD.
- Among patients with T2D and older age (generally age ≥ 65 years), limited evidence suggests that metformin is not associated with a higher risk of all-cause mortality (n = 4), MACE (n = 1), or hypoglycemia (n = 6).
- These results are all in comparison to non-metformin treatment.
- While limited evidence suggests that progressively lower estimated glomerular filtration rate (eGFR) may diminish the mortality benefit associated with metformin use, the impact of CHF severity, CLD severity, and increasing older age on the effects of metformin is unclear. No evidence was identified regarding the effects of metformin on glycemic control, lipid control, weight, hypoglycemia, or vitamin B12 deficiency among patients with medically treated T2D and CKD, CHF, or CLD.
- Based on our quantitative syntheses of observational evidence, metformin use is associated with a lower risk of all-cause mortality when compared with non-metformin treatment among patients with medically treated T2D and CKD or CHF. Limited evidence is available regarding all-cause mortality in CLD, but qualitative synthesis of available evidence suggests that metformin may be beneficial in this population. Data on the effects of metformin in older adults are limited, but does not indicate increased harm from the use of metformin compared to non use.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on limited evidence, the rate of LA associated with metformin use among patients with historical contraindications or precautions does not appear higher than that of other diabetes medications. Metformin appears to be associated with reduced all-cause mortality in patients with CKD and patients with CHF, and appears to be associated with reduced CHF readmission. Though data are otherwise limited, other risks of metformin use do not appear higher than those

associated with other diabetes medications among patients with historical contraindications or precautions. Despite this review's limitations, our findings support recent FDA labeling changes, may inform clinical practice, and point toward important areas for future research.

Kommentare zum Review

This report is based on research conducted by the Evidence-based Synthesis Program (ESP) Center located at the Durham VA Medical Center, Durham, NC, funded by the Department of Veterans Affairs, Veterans Health Administration, Office of Research and Development, Quality Enhancement Research Initiative.

Andersen SE and Christensen M, 2016 [2].

Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

The risk of hypoglycaemia may differ among sulphonylureas (SUs), but evidence from head-to-head comparisons is sparse. Performing a network meta-analysis to use indirect evidence from randomized controlled trials (RCTs), we compared the relative risk of hypoglycaemia with newer generation SUs when added to metformin.

Methodik

Population:

- patients with T2DM aged 18 or older, who had received metformin monotherapy ≥ 1000 mg for at least 4 weeks and required add-on therapy with another oral antihyperglycaemic agent due to inadequate control (HbA1C > 6.5% (47.5 mmol/mol))

Intervention:

- glimepiride, gliclazide, glibenclamide (glyburide), glipizide

Komparator:

- placebo or an oral non-SU agent

Endpunkte:

- overall hypoglycaemia of any severity, severe hypoglycaemia, mean change in HbA1C and change in body weight

Recherche/Suchzeitraum:

- (Aktualität der Recherche): inception until 8 January 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 27 RCTs (n = 16.260)

Charakteristika der Population:

Study	Group ^a	No.	Mean age (y)	Female (%)	Known duration of diabetes (y)	HbA _{1c} (%)	HbA _{1c} (mmol/mol)	Fasting plasma glucose, (mmol l ⁻¹)
Fonseca <i>et al.</i> [47]	Rosiglitazone	1	58.3 (8.8)	32	8.3 (6.3)	8.9 (1.3)	73.8	12.2 (3.1)
	Placebo	116	58.8 (9.2)	26	7.3 (5.7)	8.6 (1.3)	70.5	11.9 (2.9)
Charpentier <i>et al.</i> [43]	Glimepiride	147	Median 56.8	42	Median 5.6	6.4 (1.1)	46.4	10.4 (1.8)
	Placebo	75	Median 56.7	40	Median 7.0	7.8 (1.2)	61.7	10.6 (1.8)
Marre <i>et al.</i> [52]	Glipiclamide	101	58.0 (13.0)	51	5.9 (5.4)	7.9 (1.6)	62.8	10.7 (3.0)
	Placebo	104	57.5 (11.5)	40	5.4 (4.9)	8.1 (1.8)	65.0	11.0 (3.2)
Marre <i>et al.</i> [53]	Nateglinide	160	57.3 (10.5)	39	6.8 (5.5)	8.2 (NR)	66.1	9.9 (2.5) ^b
	Placebo	152	56.4 (10.3)	45	6.5 (6.5)	8.3 (NR)	67.2	10.1 (2.5) ^b
Scherthaner <i>et al.</i> [22]	Glizazide	405	60.5 (9.9)	49	5.6 (5.9)	8.4 (1.1)	68.3	10.2 (2.6)
	Glimepiride	440	60.6 (10.5)	48	5.8 (5.8)	8.2 (1.0)	66.1	10.1 (2.6)
Feinglos <i>et al.</i> [45]	Glipizide	61	57.7 (10.7)	54	6.5 (NR)	7.5 (NR)	58.5	8.6 (1.5) ^b
	Placebo	61	58.8 (10.0)	59	4.6 (NR)	7.6 (NR)	59.6	8.7 (1.5) ^b
Matthews <i>et al.</i> [54]	Pioglitazone	317	56 (9.2)	49	5.8 (5.1)	8.7 (1.1)	49.7	11.8 (3.1)
	Glizazide	313	57 (9.0)	51	5.5 (5.1)	8.5 (0.9)	69.4	11.3 (2.6)
Charbonnel <i>et al.</i> [42]	Sitagliptin	464	54.4 (10.4)	44	6.0 (5.0)	8.0 (0.8)	63.9	9.4 (2.3)
	Placebo	237	54.7 (9.7)	41	6.6 (5.5)	8.0 (0.8)	63.9	9.7 (2.3)
Garber <i>et al.</i> [48]	Glipiclamide	160	56 (NR)	44	5 (4)	8.5 (1.2)	69.4	10.6 (2.9)
	Rosiglitazone	158	56 (NR)	35	6 (5)	8.4 (1.1)	68.3	10.4 (2.7)
Ristic <i>et al.</i> [59]	Nateglinide	133	62.0 (11.0)	46	7.2 (6.3)	7.7 (0.6)	60.7	9.0 (1.5)
	Glizazide	129	61.6 (10.1)	50	6.7 (5.6)	7.6 (0.6)	59.6	8.7 (1.5)
Nauck <i>et al.</i> [55]	Sitagliptin	588	56.8 (9.3)	43	6.5 (6.1)	7.7 (0.9)	60.7	8.8 (1.9)
	Glipizide	584	56.6 (9.8)	39	6.2 (5.4)	7.6 (0.9)	59.6	8.8 (2.1)
Boll <i>et al.</i> [39]	Vildagliptin	295	56.3 (9.3)	38	6.4 (4.9)	8.4 (1.0)	68.3	10.9 (2.6)
	Pioglitazone	281	57.0 (9.7)	36	6.4 (5.2)	8.4 (0.9)	68.3	11.0 (2.7)
Bosi <i>et al.</i> [40]	Vildagliptin	185	53.9 (9.5)	39	5.8 (4.7)	8.4 (1.0)	68.3	9.9 (2.6)
	Placebo	182	54.5 (10.3)	47	6.2 (5.3)	8.3 (0.9)	67.2	10.1 (2.4)
Raz <i>et al.</i> [58]	Sitagliptin	96	53.6 (9.5)	49	8.4 (6.5)	9.3 (0.9)	78.1	11.2 (2.6)
	Placebo	94	56.1 (9.5)	59	7.3 (5.3)	9.1 (0.8)	76.0	11.0 (2.4)
Scott <i>et al.</i> [63]	Sitagliptin	94	55.2 (9.8)	45	4.9 (3.5)	7.8 (1.0)	61.7	8.7 (1.7)
	Rosiglitazone	87	54.8 (10.5)	37	4.6 (4.0)	7.7 (0.8)	60.7	8.7 (1.8)
DeFronzo <i>et al.</i> [44]	Placebo	92	55.3 (9.3)	41	5.4 (3.7)	7.7 (0.9)	60.7	8.9 (2.1)
	Saxagliptin	191	54.7 (9.6)	46	6.4 (4.7)	8.1 (0.8)	65.0	10.0 (2.6)
Ferrannini <i>et al.</i> [46]	Placebo	179	54.8 (10.2)	46	6.7 (5.6)	8.1 (1.0)	65.0	9.7 (2.4)
	Vildagliptin	1396	57.5 (9.1)	47	5.7 (5.2)	7.3 (0.6)	56.3	9.2 (2.3)
	Glimepiride	1393	57.5 (9.3)	46	5.8 (5.0)	7.3 (0.7)	56.3	9.2 (2.2)

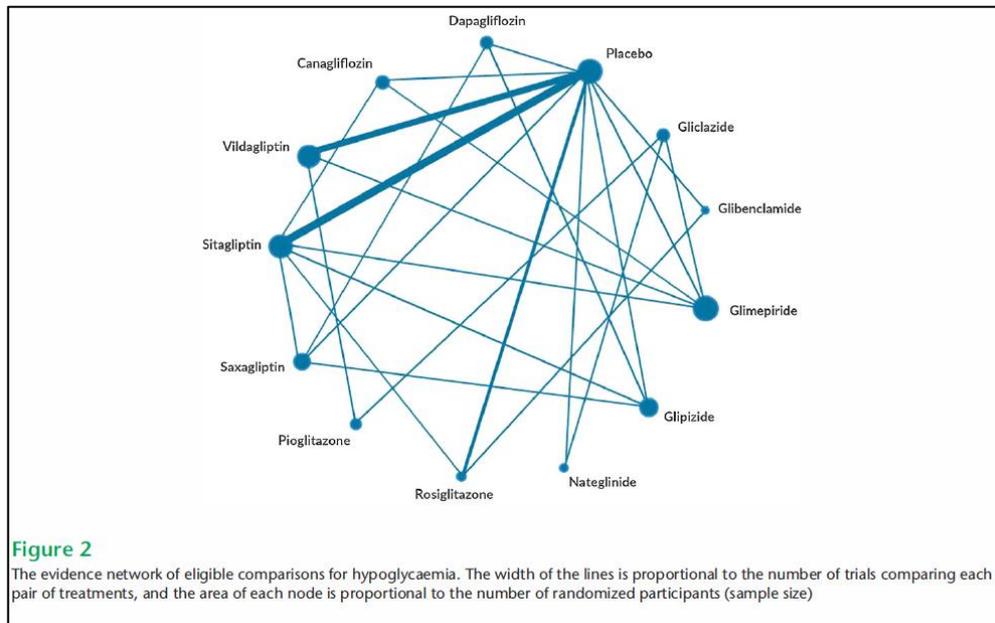
Study	Group ^a	No.	Mean age (y)	Female (%)	Known duration of diabetes (y)	HbA _{1c} (%)	HbA _{1c} (mmol/mol)	Fasting plasma glucose, (mmol l ⁻¹)
Goodman <i>et al.</i> [50]	Vildagliptin	248	54.9 (10.8)	47	NR	8.5 (1.0)	69.4	10.8 (2.8)
	Placebo	122	54.5 (9.7)	33	NR	8.7 (1.0)	71.6	11.1 (2.8)
Bailey <i>et al.</i> [38]	Dapagliflozin	135	52.7 (9.9)	43	6.1 (5.4)	7.9 (0.8)	62.8	8.7 (2.2)
	Placebo	137	53.7 (10.3)	45	5.8 (5.1)	8.1 (1.0)	65.0	9.2 (2.6)
Göke <i>et al.</i> [49]	Saxagliptin	428	57.5 (10.3)	51	5.5 (4.5)	7.7 (0.9)	60.7	9.0 (2.3)
	Glipizide	430	57.6 (10.4)	46	5.4 (4.7)	7.7 (0.9)	60.7	8.9 (2.2)
Scheen <i>et al.</i> [61]	Saxagliptin	403	58.8 (10.1)	53	6.3 (5.0)	7.7 (1.0)	60.7	8.9 (2.5)
	Sitagliptin	398	58.1 (10.5)	49	6.3 (4.7)	7.7 (0.9)	60.7	8.9 (2.4)
Arechavalaeta <i>et al.</i> [37]	Sitagliptin	516	56.3 (9.7)	45	6.8 (4.6)	7.5 (0.7)	58.5	8.0 (1.8)
	Glimepiride	519	56.2 (10.1)	46	6.7 (4.8)	7.5 (0.8)	58.5	8.1 (1.9)
Nauck <i>et al.</i> [56]	Dapagliflozin	406	58 (9)	45	6 (5)	7.7 (0.9)	60.7	9.0 (2.1)
	Glipizide	408	59 (10)	45	7 (6)	7.7 (0.9)	60.7	9.1 (2.3)
Pan <i>et al.</i> [57]	Vildagliptin	145	54.2 (9.6)	50	4.9 (4.8)	8.1 (0.9)	65.0	8.8 (2.0)
	Placebo	144	54.5 (9.7)	54	5.2 (4.6)	8.0 (0.8)	63.9	8.8 (2.1)
Cefalu <i>et al.</i> [41]	Glimepiride	482	56.3 (9.0)	45	6.6 (5.0)	7.8 (0.8)	61.7	9.2 (2.1)
	Canagliflozin	485	55.8 (9.2)	50	6.7 (5.5)	7.8 (0.8)	61.7	9.1 (2.0)
Lavalle-González <i>et al.</i> [51]	Placebo	183	55.3 (9.8)	49	6.8 (5.3)	8.0 (0.9)	63.9	9.1 (2.1)
	Canagliflozin	367	55.3 (9.2)	55	7.1 (5.4)	7.9 (0.9)	62.8	9.6 (2.5)
Rosenstock <i>et al.</i> [60]	Sitagliptin	366	55.5 (9.6)	53	6.8 (5.2)	7.9 (0.9)	62.8	9.4 (2.3)
	Saxagliptin	176	55 (10)	47	8.2 (5.5)	9.0 (1.1)	74.9	10.7 (2.5)
	Dapagliflozin	179	54 (10)	50	7.4 (5.4)	8.9 (1.2)	73.8	10.3 (2.7)

Data are presented as mean with standard deviation (SD) unless stated otherwise. NR, not reported; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin
^aOnly study arms included in the meta-analysis are shown
^bSD calculated from standard error of mean (SE)

Qualität der Studien:

- Jadad score was 4 out of 5, most often due to missing information about the randomization (15 trials) or blinding (12 trials). No definition of hypoglycaemia was mentioned in 1 out of 11 trials rated 5 out of 5 and in 2 out of 5 trials rated 4 out of 5 in Jadad. Nine trials provided no definition of severe hypoglycaemia, one of which rated 5 out of 5 and two of which rated 4 out of 5 in Jadad.
- Visual inspection of comparison-adjusted funnel plots did not suggest any small study effects or publication bias.

Studienergebnisse:



- comparative risk of hypoglycaemia of any severity with the four SUs + metformin.
 - Among the SUs, the risk of hypoglycaemia was lowest with gliclazide. Only the risk associated with glipizide, however, was statistically higher than the risk with gliclazide (OR 4.60, CrI: 1.04, 19.48).
- comparative risk of hypoglycaemia when comparing all the individual oral anti-glycaemic agents using placebo as reference
 - A significantly higher risk of hypoglycaemia than with placebo was noted for nateglinide, glimepiride, glipizide, and glibenclamide, but not for gliclazide (OR 2.91, CrI: 0.87–9.93). Moreover, the risk with gliclazide was not statistically different from that of the other non-SU agents included in the present analysis with the exception of pioglitazone (OR 9.75, CrI: 2.40–42.38)
- Severe hypoglycaemia (22 studies)
 - rare for all drug classes. Most trials reported zero events. Severe hypoglycaemia affected none of the patients enrolled for glibenclamide or gliclazide compared to 0–2.1% of the patients enrolled for glimepiride and 0–2.6% of the patients enrolled for glipizide.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this systematic review, we examined the risk of hypoglycaemia associated with four SUs and eight non-SU antihyperglycaemic drugs by compiling direct and indirect evidence from 27 RCTs in patients with T2DM inadequately controlled by metformin monotherapy. Indicating that the risk of hypoglycaemia may differ among the SUs with gliclazide having the lowest of the four, our results are consistent with direct evidence from the only sufficiently powered head-to-head trial, the GUIDE study, which demonstrated fewer hypoglycaemic episodes with gliclazide than with glimepiride. Although our analysis suggests a relevant difference between the SU agents, the credibility intervals are wide, reflecting considerable clinical uncertainty.

The risk of hypoglycaemia does not seem to pertain to SUs as a drug class as such. We conclude that when added to metformin, gliclazide confers the lowest risk of hypoglycaemia between the newer generation SU agents.

Zhong X, et al. 2015 [69].

Effects of three injectable antidiabetic agents on glycaemic control, weight change and drop-out in type 2 diabetes suboptimally controlled with metformin and/or a sulfonylurea: A network meta-analysis

Fragestellung

The objective of this review was to assess glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs), basal insulin, and premixed insulin among participants with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and/or a sulfonylurea.

Methodik

Population:

- adults aged ≥ 18 years with T2DM and a baseline HbA1c level $>7.0\%$ while receiving metformin and/or a sulfonylurea for at least 3 months before the screening visit

Intervention/Komparator:

- two or more of the three injectables (GLP-1 RAs, basal insulin, premixed insulin) and placebo

Endpunkte:

- mean change in HbA1c, body weight with standard; number of participants who achieved an HbA1c $<7\%$ at the endpoint, number of participants who dropped out from the study, reported number of severe hypoglycemic episodes, severe hypoglycemic events defined as those requiring third-party assistance or blood glucose levels ≤ 1.9 mmol/L (35 mg/dL)

Recherche/Suchzeitraum:

- up to June 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- according to PRISMA recommendations

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 distinct randomized controlled trials (5.874 adult individuals)

Qualität der Studien:

- 15 RCTs reported concealment of the randomization or the use of central randomization;
- no trial stopped early
- 7 RCTs used a double-blinded design and 8 RCTs used an open-label design
- no trial clearly specified whether data collectors and outcome assessors were blinded to the study data
- overall quality of included RCTs was good

Studienergebnisse:

- Changes in body weight
 - use of GLP-1 RAs resulted in significant body weight loss:

- -3.73 kg, 95% CI, -4.52 to -2.95 kg vs. basal insulin and
- -5.27 kg, 95% CI, -6.17 to -4.36kg vs. premixed insulin (higher drop-out rate of participants)
- Risk of severe hypoglycemia
 - no meta-analysis due to lack of event data
 - 3 premixed insulin arms (18 episodes among 975 participants) and
 - 3 basal insulin arms (10 episodes among 1 272 participants) were at higher risk of severe hypoglycaemia episodes when compared to the
 - 4 GLP-1 RAs arms (12 episodes among 2 527 participants) and
 - 1 placebo arm (one episode among 1 100 participants).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The three injectables had similar impact on glycemic control but other differentiating features relevant to the management of type 2 diabetes with GLP-1 RAs having the most favorable profile.

Kommentare zum Review

This study was funded by 2 National “Eleven Five” “Significant New Drugs Creation” Special Science and Technology Major a grant from the Leading Talents of Science in Shanghai 2010 (022), and the Key Discipline Construction of Evidence-based Public Health in Shanghai.

Yang T, et al. 2015 [64].

ggf. (assessed as up to date Jahr)

Titel des Reviews

Fragestellung

The aim of this study is to assess the efficacy and tolerability of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor, added on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methodik

Population:

- T2DM patients aged over 18 years who had inadequate glycemic control (HbA1c > 7.0 %) on metformin monotherapy or combined with another OAD with both agents at maximum or nearmaximum effective doses

Intervention:

- canagliflozin in combination with metformin

Komparator:

- placebo in combination with metformin

Endpunkte:

- changes in HbA1c, the number of patients who achieved HbA1c <7.0 %, changes in FPG, percent changes in body weight, changes in β cell function

Recherche/Suchzeitraum:

- up to April 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- method referred to the Cochrane Handbook

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6RCTs with n=3.658

Charakteristika der Population:

-

Qualität der Studien:

- 3 studies with low risk of bias
- 3 RCTs with unclear selection bias, performance bias, detection bias
- low-level publication bias evident from the visual examination of the funnel plots

Studienergebnisse:

- body weight improvement
 - Canagliflozin demonstrated significant superiority compared with placebo (-2.09 % [-2.43 %, -1.75 %], $P < 0.00001$ (100 mg/day); -2.66 % [-3.18 %, -2.14 %], $P < 0.00001$ (300 mg/day))
- Safety and tolerability

Table 2 Meta-analyses for safety outcomes

Adverse events (AEs)	Studies, N	Canagliflozin		Placebo		Effect estimate (95 % CI)	P	I^2 (%)
		Events	Total	Events	Total			
AEs	6	735	2039	337	838	1.00 [0.091, 1.10]	1.00	0
Serious AEs	6	58	2039	28	838	0.86 [0.54, 1.34]	0.50	0
Urinary tract infection	6	90	2039	39	838	0.98 [0.67, 1.42]	0.90	10
Genital mycotic infection/male	3	14	484	2	247	2.85 [0.74, 10.95]	0.13	0
Genital mycotic infection/female	3	40	465	8	228	2.54 [1.22, 5.29]	0.01	0
Pollakiuria	3	48	1090	3	363	5.59 [1.71, 18.29]	0.004	0
Hypoglycemia	4	69	1118	21	562	1.65 [1.02, 2.65]	0.04	0
Headache	4	51	1403	23	519	0.83 [0.52, 1.33]	0.45	41
Nasopharyngitis	4	61	1403	31	519	0.76 [0.50, 1.15]	0.19	38
Diarrhea	3	57	1275	24	454	0.85 [0.53, 1.34]	0.68	53

CI confidence intervals

Anmerkung/Fazit der Autoren

Canagliflozin is a potential option as an add-on to metformin based on its improvement in HbA1c, FPG, body weight, and β cell function, but further studies are demanded to strengthen

this evidence. Common adverse events (AEs) like genital mycotic infection/female and pollakiuria were identified.

Mishriky BM, et al. 2015 [52].

The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

This meta-analysis was performed to determine the efficacy and safety of Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP4-I) compared to sulfonylurea (SU) as add-on therapy to metformin in inadequately controlled T2D patients.

Methodik

Population:

- patients with T2D who were inadequately controlled on metformin monotherapy

Intervention:

- DPP4-I as add-on therapy to metformin

Komparator:

- SU as add-on therapy to metformin

Endpunkte:

- HbA1c, FPG, weight, hypoglycaemia, side effects

Recherche/Suchzeitraum:

- up to November 26th, 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias tables suggested by the Cochrane Collaboration

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 16 RCTs 15.176 patients (8.047 received DPP4-I and 7.129 SU)

Studienergebnisse:

- Change in body weight from baseline
 - from baseline to 12 weeks: eight studies, MD [95% CI] = -1.57 kg [-1.85,-1.28]; I² = 74%
 - from baseline to 52 weeks: five studies, MD [95% CI] = -2.11 kg [-2.49, -1.72]; I² = 82%
 - from baseline to 104 weeks: six studies, MD [95% CI] = -2.13 kg [-2.58, -1.68]; I² = 82%
 - all studies independently reporting a significantly greater weight reduction with DPP4-I compared to weight gain with SU
 - pooled weight reduction at 12, 52, and 104 weeks of 0.8, 0.9, and 1.1 kg respectively in patients who received DPP4-I compared to a pooled mean weight gain of 0.8, 1.2, and 1.1 kg respectively in patients who received SU

- Proportion of patients with one or more episodes of hypoglycemia
 - incidence at 12 weeks: two studies, significantly greater with SU (20%) compared to DPP4-I (6%)
 - incidence at 52 weeks: three studies, significantly greater with SU (24%) compared to DPP4-I (3%)
 - incidence at 104 weeks: six studies, significantly greater with SU (27%) compared to DPP4-I (4%)
 - proportion of patients with HbA1c < 7% (53 mmol/mol) without hypoglycemia significantly higher at 52 and 104 weeks among patients on DPP4-I (RR[95% CI] = 1.20 [1.05, 1.37] and 1.53 [1.16, 2.02] respectively)
- Other side effects
 - no significant difference between the two groups

Anmerkung/Fazit der Autoren

While both SU and DPP4-I can be considered as options for add-on therapy to metformin in inadequately controlled T2D, SU results in a significantly increased risk of hypoglycemia and weight gain. By contrast, DPP4-I produce 0.4–0.6% (4–7 mmol/mol) reduction in HbA1c, lower risk of hypoglycemia, and weight loss.

Kommentare zum Review

BM and DC have no conflict of interest; RT is on the speakers' bureau for Boehringer Ingelheim.

Mearns ES, et al. 2015 [48].

Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis

Fragestellung

We performed a NMA (Network meta-analysis) to assess the comparative efficacy and safety of adjunctive antidiabetic medication therapies in patients with Type 2 DM not adequately controlled on stable and optimized metformin monotherapy.

Methodik

Population:

- adults (18 years) with Type 2 DM; only patients who showed inadequate response to stable, optimized metformin monotherapy at randomization

Intervention/Komparator:

- non-insulin and long-acting, once-daily basal insulin agents (as a single or combination adjunctive therapy) to another antidiabetic therapy or placebo (in addition to metformin)

Endpunkte:

- Change in HbA1c; Body Weight; Urinary (UTI) and Genital Tract Infection (GTI); Systolic Blood Pressure; Confirmed Hypoglycemia

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Literaturrecherche bis Mai 2014; Datenbanken: MEDLINE and Cochrane CENTRAL

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 62 RCTs (n = 32,185 participants)

Charakteristika der Population:

Qualität der Studien:

- The overall quality of RCTs was rated as good to unclear with the majority of studies having few domains with a high risk of bias

Studienergebnisse:

Body Weight

- SGLT2 Inhibitors
 - All SGLT2 inhibitors were associated with significant weight loss when compared to placebo (range: 2.08–2.17 kg)
 - SGLT2 inhibitors were associated with statistically greater weight loss compared to all other agents analyzed except GLP-1 analogs, empagliflozin/ linagliptin and miglitol.
- Combination Agents
 - empagliflozin/linagliptin was associated with significant weight loss compared to all other agents except SGLT-2 inhibitors, and GLP-1 analogs.
 - In terms of clinically superior weight gain, (lower bound of the 95%CI depicted a decrease in weight less than 2.3 kg), alogliptin/pioglitazone was associated with clinically superior weight gain compared to SGLT2 inhibitors, empagliflozin/linagliptin, GLP-1 analogs, and miglitol (range: 3.54–4.65 kg).
- All Other Agents
 - GLP-1 analogs and miglitol were associated with significant weight loss (range: 1.15–2.26 kg) but there was no weight change with acarbose, any DPP-4 inhibitor, colesevelam and nateglinide when compared to placebo.
 - When comparing active agents, GLP-1 analogs were associated with statistically greater weight loss when compared to all other agents except SGLT2 inhibitors and miglitol. While several agents exhibited statistically significant weight loss, no agent demonstrated clinically superior weight loss compared to placebo (lower bound of the 95%CI depicted a decrease in weight less than 2.3 kg).
 - When comparing the clinical superiority of single active agents, TZDs were associated with clinically superior weight gain when compared to GLP-1A (range:3.22-4.41 kg)

Confirmed Hypoglycemia

- SGLT2 Inhibitors
 - Upon NMA, the SGLT2 inhibitors were not associated with an increased risk of confirmed hypoglycemia compared with placebo. In the active drug comparisons, insulin glargine, nateglinide and all SUs were associated with significantly higher rates of confirmed hypoglycemia compared to any SGLT2 inhibitor (RR range, 4.14–22.93).
- Combination Agents
 - Empagliflozin/linagliptin was not associated with increased risk of hypoglycemia compared with placebo in the NMA (0.38, 95% CI: 0.06–2.34). In the active drug comparisons, insulin glargine, nateglinide, both meglitinides and all SUs were associated with significantly higher rates of confirmed hypoglycemia compared to empagliflozin/linagliptin (RR range, 10.54–49.88). There were no data to evaluate alogliptin/pioglitazone for this endpoint.
- All Other Agents
 - All GLP-1 analogs, DPP-4 inhibitors, TZDs, repaglinide and acarbose were not associated with an increased risk of confirmed hypoglycemia compared with placebo.
 - In the active drug comparisons, insulin glargine and all SUs were associated with significantly higher rates of confirmed hypoglycemia compared to any SGLT2 or DPP-4 inhibitor (RR range, 4.32–71.29). There were no data to evaluate glibenclamide, colesevelam and miglitol for this endpoint.

Urinary and Genital Tract Infection

- NMA suggested canagliflozin and empagliflozin were associated with an increased risk of GTI when compared with placebo; with dapagliflozin (RR 2.16, 95% CI 0.97–4.82) trending towards an increased risk versus placebo. However, only 10 identified RCTs evaluating 8 of 25 agents reported GTI data

Anmerkung/Fazit der Autoren

- Our HbA1c results showed both statistical differences and clinical superiority between antidiabetic therapies.
- All therapies significantly reduced HbA1c, but to differing degrees when compared to placebo. Combination therapies (empagliflozin/linagliptin and alogliptin/pioglitazone) and insulin glargine were statistically and clinically superior in reducing HbA1c compared to a majority of other antidiabetic agents.
- As a class, the SGLT2 inhibitors were similar in efficacy to other non-insulin monotherapies recommended by the ADA as add-ons to metformin, which warrants an update to clinical practice guidelines to include them as a treatment option.
- The newest class of antidiabetic agents, the SGLT2 inhibitors, was found to provide similar HbA1c efficacy to other non-insulin monotherapies (albeit not oral combination therapies) with the added benefits of weight loss, reduced SBP and a low risk of hypoglycemia; but at a cost of an increased risk of GTI.
- Combination therapies resulted in some of the largest reductions in HbA1c and may be appropriate for patients requiring profound (>1%) HbA1c reductions after failing optimized metformin.

Kommentare zum Review

- *This work was supported by Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. (BIPI). The authors meet criteria for authorship as recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (ICJME) and were fully responsible for all content and editorial decisions, and were involved in all stages of manuscript development. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.*
- *Competing Interests: CIC has received grant funding from Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals and Janssen Pharmaceuticals. No other authors have any conflicts germane to this manuscript to report. This does not alter the authors' adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.*

Mearns ES, et al. 2015 [47].

Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis

Fragestellung

we performed a network meta-analysis (NMA) to assess the comparative efficacy and safety of third-line adjunctive AHAs in people with Type 2 diabetes not adequately controlled on a stable, optimized combination of metformin and SU.

Methodik

Population:

- adult subjects with Type 2 diabetes (include only who showed inadequate response [defined as a having an HbA1c concentration > 53 mmol/mol (7%)] to stable, optimum metformin and SU combination therapy at randomization (at least 3 weeks))

Intervention:

- non-insulin and longacting, once-daily basal insulin agents (as a single or combination therapy)

Komparator:

- placebo/control (in addition to metformin and an SU)

Endpunkte:

- HbA1c (p.E.); body weight, systolic blood pressure (SBP), proportion of participants experiencing confirmed hypoglycaemia, urinary tract infections (UTIs) and genital tract infections (GTIs) (s.E.)

Recherche/Suchzeitraum:

- bis Mai 2014 (in Medline & Cochrane CENTRAL bibliographic databases)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool
- Heterogenität: A random-effects model assuming common heterogeneity across all comparisons was implemented. We assessed inconsistency in our network metaanalysis using a 'loop-specific' approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 20 RCTs

Charakteristika der Population:

-

Qualität der Studien:

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcomes assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Moses 2014	?	?	+	?	+	-	-
Lukashevich 2014	?	?	?	?	+	-	+
NCT01392677	?	?	+	?	+	-	-
NCT01076075	?	?	?	?	+	+	-
Liu 2013	?	+	-	?	?	+	-
Haring 2013	?	+	?	?	+	+	+
Wilding 2013	+	+	+	+	+	+	-
Schernthaner 2013	+	+	+	+	-	+	-
Owens 2011	?	?	?	?	+	+	-
Kadoglou 2010	+	+	-	?	-	-	+
Russell-Jones 2009	?	+	-	+	-	+	-
Charpentier 2009	?	?	?	?	-	-	+
Kadoglou 2008	?	?	-	?	?	-	+
Hermansen 2007	?	+	?	?	+	-	-
Triplitt 2006	?	?	-	?	?	+	?
Rosenstock 2006	?	?	-	?	+	+	-
Heine 2005	?	+	-	?	-	-	+
Kendall 2005	?	?	?	?	-	-	+
Dailey 2004	?	?	?	?	-	+	-
Lam 1998	?	?	?	?	-	-	+

Supplemental Figure 1. Risk of Bias Assessment of Randomized Controlled Trials
Legend: +=low risk of bias, ?=unclear risk of bias, -=high risk of bias

Studienergebnisse:

- All AHAs assessed in the NMA significantly lowered HbA1c from baseline but by different magnitudes [ranging from 7 mmol/mol (0.6%) for acarbose and linagliptin to 13 mmol/mol (1.20%) for liraglutide] when compared with placebo/control.
- Canagliflozin, GLP-1 analogues, insulin glargine and TZDs all reduced HbA1c by ~11 mmol/mol (1%) [11–13 mmol/mol (0.98–1.2%)]; whereas acarbose, dapagliflozin, empagliflozin and DPP-4 inhibitors reduced HbA1c by 7–8 mmol/mol (0.60–0.76%) when compared with placebo/control.
- When comparing active drugs, liraglutide, insulin glargine and TZDs significantly reduced HbA1c compared with empagliflozin and DPP-4 inhibitors (with the exception of vildagliptin; Fig. S2).
- Among the SGLT2 inhibitors, canagliflozin was the only therapy for which statistically significant reductions in HbA1c were observed when compared with other active therapies, while dapagliflozin was inferior to liraglutide and rosiglitazone.

ACA	0.47 (-1.47, 2.41)	1.11 (-1.06, 3.28)	0.92 (-1.15, 2.99)	1.09 (-1.67, 3.85)	-2.98 (-5.34, -0.62)	-1.29 (-3.36, 0.78)	0.42 (-1.85, 2.69)	-4.58 (-6.55, -2.62)	-0.96 (-2.52, 0.6)	-3.39 (-6.18, -0.59)	-1.76 (-3.87, 0.35)	-2.44 (-4.34, -0.55)
-0.47 (-2.41, 1.47)	CANA	0.64 (-1.25, 2.53)	0.45 (-1.34, 2.24)	0.62 (-1.93, 3.17)	-3.45 (-5.56, -1.34)	-1.76 (-3.54, 0.02)	-0.05 (-2.06, 1.96)	-5.06 (-6.54, -3.57)	-1.43 (-2.58, -0.28)	-3.86 (-6.45, -1.27)	-2.23 (-4.06, -0.4)	-2.91 (-4.06, -1.77)
-1.11 (-3.28, 1.06)	-0.64 (-2.53, 1.25)	DAPA	-0.19 (-2.22, 1.84)	-0.02 (-2.75, 2.71)	-4.09 (-6.41, -1.77)	-2.4 (-4.43, -0.37)	-0.69 (-2.92, 1.54)	-5.69 (-7.61, -3.78)	-2.07 (-3.57, -0.57)	-4.5 (-7.26, -1.74)	-2.87 (-4.93, -0.81)	-3.55 (-5.4, -1.71)
-0.92 (-2.99, 1.15)	-0.45 (-2.24, 1.34)	0.19 (-1.84, 2.22)	EMPA	0.17 (-2.49, 2.83)	-3.9 (-6.13, -1.67)	-2.21 (-4.14, -0.28)	-0.5 (-2.64, 1.64)	-5.5 (-7.32, -3.69)	-1.88 (-3.25, -0.51)	-4.31 (-7.0, -1.62)	-2.68 (-4.65, -0.71)	-3.36 (-5.1, -1.63)
-1.09 (-3.85, 1.67)	-0.62 (-3.17, 1.93)	0.02 (-2.71, 2.75)	-0.17 (-2.83, 2.49)	EXEN	-4.07 (-5.51, -2.63)	-2.38 (-5.03, 0.27)	-0.67 (-2.87, 1.53)	-5.67 (-8.25, -3.1)	-2.05 (-4.33, 0.23)	-4.48 (-6.56, -2.4)	-2.85 (-5.53, -0.17)	-3.53 (-6.05, -1.02)
2.98 (0.62, 5.34)	3.45 (1.34, 5.56)	4.09 (1.77, 6.41)	3.9 (1.67, 6.13)	4.07 (2.63, 5.51)	GLAR	1.69 (-0.54, 3.92)	3.4 (1.74, 5.06)	-1.6 (-3.73, 0.52)	2.02 (0.26, 3.78)	-0.41 (-1.91, 1.09)	1.22 (-1.04, 3.48)	0.54 (-1.53, 2.6)
1.29 (-0.78, 3.36)	1.76 (-0.02, 3.54)	2.4 (0.37, 4.43)	2.21 (0.28, 4.14)	2.38 (-0.27, 5.03)	-1.69 (-3.92, 0.54)	LINA	1.71 (-0.43, 3.85)	-3.29 (-5.1, -1.49)	0.33 (-1.03, 1.69)	-2.1 (-4.79, 0.59)	-0.47 (-2.43, 1.49)	-1.15 (-2.89, 0.58)
-0.42 (-2.69, 1.85)	0.05 (-1.96, 2.06)	0.69 (-1.54, 2.92)	0.5 (-1.64, 2.64)	0.67 (-1.53, 2.87)	-3.4 (-5.06, -1.74)	-1.71 (-3.85, 0.43)	LIRA	-5.0 (-7.04, -2.97)	-1.38 (-3.03, 0.27)	-3.81 (-6.05, -1.57)	-2.18 (-4.36, 0)	-2.86 (-4.83, -0.89)
4.58 (2.62, 6.55)	5.06 (3.57, 6.54)	5.69 (3.78, 7.61)	5.5 (3.69, 7.32)	5.67 (3.1, 8.25)	1.6 (-0.52, 3.73)	3.29 (1.49, 5.1)	5.0 (2.97, 7.04)	PIO	3.62 (2.43, 4.82)	1.2 (-1.41, 3.8)	2.82 (0.97, 4.68)	2.14 (0.92, 3.36)
0.96 (-0.6, 2.52)	1.43 (0.28, 2.58)	2.07 (0.57, 3.57)	1.88 (0.51, 3.25)	2.05 (-0.23, 4.33)	-2.02 (-3.78, -0.26)	-0.33 (-1.69, 1.03)	1.38 (-0.27, 3.03)	-3.62 (-4.82, -2.43)	PLC	-2.43 (-4.74, -0.11)	-0.8 (-2.22, 0.62)	-1.48 (-2.56, -0.41)
3.39 (0.59, 6.18)	3.86 (1.27, 6.45)	4.5 (1.74, 7.26)	4.31 (1.62, 7.0)	4.48 (2.4, 6.56)	0.41 (-1.09, 1.91)	2.1 (-0.59, 4.79)	3.81 (1.57, 6.05)	-1.2 (-3.8, 1.41)	2.43 (0.11, 4.74)	ROSI	1.63 (-1.09, 4.34)	0.94 (-1.61, 3.5)
1.76 (-0.35, 3.87)	2.23 (0.4, 4.06)	2.87 (0.81, 4.93)	2.68 (0.71, 4.65)	2.85 (0.17, 5.53)	-1.22 (-3.48, 1.04)	0.47 (-1.49, 2.43)	2.18 (0, 4.36)	-2.82 (-4.68, -0.97)	0.8 (-0.62, 2.22)	-1.63 (-4.34, 1.09)	SAXA	-0.68 (-2.46, 1.09)
2.44 (0.55, 4.34)	2.91 (1.77, 4.06)	3.55 (1.71, 5.4)	3.36 (1.63, 5.1)	3.53 (1.02, 6.05)	-0.54 (-2.6, 1.53)	1.15 (-0.58, 2.89)	2.86 (0.89, 4.83)	-2.14 (-3.36, -0.92)	1.48 (0.41, 2.56)	-0.94 (-3.5, 1.61)	0.68 (-1.09, 2.46)	SITA

Supplemental Figure 3. Network Meta-Analysis Results of the Effect of Antihyperglycemic Agents on Change in Body Weight From Baseline
 Therapies are reported in alphabetical order. Results are reported in WMD, kg (95% CI). Results for changes in weight on the top portion of the matrix represent changes in the row-defining treatment vs. those in the column-defining treatment (referent). For changes in weight, negative values favor the first agent in alphabetical order. Statistically significant results are bolded. The results on the upper portion of the matrix represent the reciprocal of the bottom portion.
 ACA=acarbose; CANA=canagliflozin; DAPA=dapagliflozin; EMPA=empagliflozin; EXEN=exenatide; GLAR=glargine; LINA=linagliptin; LIRA=liraglutide; PIO=pioglitazone; PLC=placebo; ROSI=rosiglitazone; SAXA=saxagliptin; SITA=sitagliptin

Anmerkung/Fazit der Autoren

In our NMA of 20 RCTs conducted from the earliest date up to May 2014, we found all AHAs significantly reduced HbA1c as compared with placebo/control when added to metformin and SU therapy.

Kommentare zum Review

Many of AHAs were only compared in one or two trials and certain endpoints were sparsely reported (UTI and GTI), which makes it difficult to draw concrete conclusions (potential for type 2 error).

At the same time, we either directly and/or indirectly compared

13 AHAs plus placebo/control on six different endpoints; thus there is the possibility of erred conclusions of statistical differences between therapies (type 1 error) because of multiple hypothesis testing. Thirdly, most trials only followed patients for 24 weeks, which is not sufficient to assess the long-term urability of medications. Next, we saw little evidence of incoherence in our network (as evidenced by finding only two out of 36 possible direct vs. indirect evidence comparisons statistically significant). While, we cannot entirely exclude the presence of incoherence in our network, the two statistically significant findings stemming from 36 statistical tests are consistent with what would be expected due to chance (the probability of observing one significant result just due to chance in our analysis = $1 - (1 - 0.05)^{36}$ or 84%).

- Funding sources: This work was supported by Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

- *Competing interests: C.I.C. has received grant funding from Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals and Janssen Pharmaceuticals. The remaining authors have no competing interests to report.*

Liu FP, et al. 2015 [44].

Glucagon-like peptide 1 receptor agonist therapy is more efficacious than insulin glargine for poorly controlled type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The aim of the present study was to compare the reported efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) and insulin glargine (IGlar) for poorly controlled type 2 diabetes.

Methodik

Population:

- adult patients (≥ 18 years of age) with type 2 diabetes inadequately controlled by OADs

Intervention:

- exenatide or liraglutide as the supplemental therapy

Komparator:

- IGlar as the supplemental therapy

Endpunkte:

- HbA1c, body weight, blood lipids (total cholesterol [TC], triglyceride [TG], low-density lipoprotein [LDL], and high-density lipoprotein [HDL]), blood pressure (systolic blood pressure [SBP] and diastolic blood pressure [DBP]), safety outcomes (AE, SAE, hypoglycemic event, nasopharyngitis, headache, nausea, vomiting, diarrhea)

Recherche/Suchzeitraum:

- K.A.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7/1 587 (IGlar) and 1 606 (exenatide or liraglutide)
- 5 studies compared IGlar to exenatide, 2 compared to liraglutide

Qualität der Studien:

- no substantial difference in intention-to-treat (patients randomized) or modified intention-to-treat (randomized patients received at least one dose) analyses
- withdrawal rates: 8% to 15% for all trials, main reason: AE
- no risk of bias assessment of unpublished NCT0111735023 study

- none of the other six trials adopted blinding methods
- NCT0036033418 did not provide a detailed description of random sequence generation and allocation concealment
- no publication bias found

Studienergebnisse:

- Body weight
 - GLP-1RA showed significant advantage in decreasing body weight compared to IGLar (WMD, -4.08; 95% CI, -5.09 to -3.07) with a significant heterogeneity of $I^2 = 94\%$
 - sensitivity analysis without studies NCT00360334, NCT00935532,21 and NCT0111735023 (considerable difference in BMI and dosage of IGLar with the other studies might be the reasons for heterogeneity)
 - significantly greater decline in body weight with GLP-1RA (WMD, -3.97; 95% CI, -4.32 to -3.62; $I^2 = 0\%$)
- Safety
 - SAE uncommon and not significantly different
 - more gastrointestinal complications with GLP-1RA: nausea, diarrhea, vomiting
 - no difference in nasopharyngitis and headache
- Hypoglycemia events
 - severe hypoglycaemia events were rare
 - minor hypoglycemia less common for GLP-1RA

Anmerkung/Fazit der Autoren

GLP-1RA showed greater efficacy compared to IGLar for type 2 diabetes, and it may also prove beneficial for other diabetes-associated characteristics, including obesity, hypertension, and hyperlipidemia.

Amate JM, et al. 2015 [1].

Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis

Fragestellung

Our review analyses the studies that have specifically compared the association iDPP4/metformin with glimepiride/metformin, both in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus (DM2).

Methodik

Population:

- Patients should...have a diagnosis of DM2, be on treatment with a stable dose of metformin for at least three months

Intervention/Komparator:

- glimepiride versus any inhibitor of dipeptylpeptidase 4 (iDPP4) both used together with metformin

Endpunkte:

- HbA1c (%), FPG, patients achieving the therapeutic objective of HbA1c <7%, treatment dropouts due to lack of effectiveness and rescue treatments needed; safety endpoints: variables included were as follows: weight variation at the end of treatment; presentation of any type of adverse event; presentation of serious adverse events; patients who experienced any type of hypoglycaemia; patients who experienced severe hypoglycaemia; treatments suspended due to adverse effects; and deaths for any reason

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane library database, Medline via Pubmed until 31 December 2013

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (n=5,637 patients)

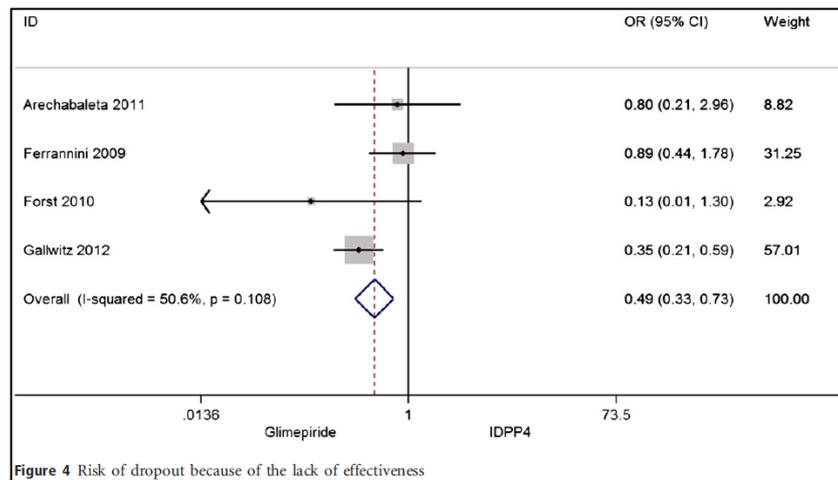
Qualität der Studien:

	Generation of sequence assignment	Blinding of assignment	Blinding of participants and personnel	Blinding of variables to evaluator	Absence of selective evaluation	Acceptable % losses	Other routes	Risk of bias
Arechabaleta R, 2011	●	●	●	●	●	●	●	LOW
Ferrannini E, 2009	●	●	●	●	●	●	●	MODERATE
Forst T, 2010	●	●	●	●	●	●	●	MODERATE
Gallwitz B, 2012	●	●	●	●	●	●	●	MODERATE
Mathews DR, 2010	●	●	●	●	●	●	●	HIGH
Srivastava S, 2012	●	●	●	●	●	●	●	HIGH

● Acceptable
 ● Uncertain
 ● Unacceptable

Studienergebnisse:

- Dropouts because of lack of effectiveness
 - there are significantly fewer dropouts, 50%, in the glimepiride group compared with the iDPP4 group



- Need for rescue treatments (2 trials)
 - in the group treated with glimepiride/metformin, the risk of needing rescue treatments is 20% less than in the iDPP4/metformin group (OR: 0.80, 95% CI: 0.65, 0.99; I2 = 0.0%).

Safety

- Weight variation
 - The greatest weight reduction, that corresponds to a difference of 1.63% from the basal level, is seen with the treatment of linagliptine after 104 weeks, while the greatest increase, which is 1.76% compared with the basal weight, is observed after 52 weeks of treatment with glimepiride.
 - The overall difference between the increase in weight experienced in the groups treated with glimepiride and the decrease in weight observed in those treated with iDPP4 is 2.1 kg (95% CI: 1.78, 2.24; I2 = 74.3%).
- Hypoglycaemia (4 trials):
 - patients treated with glimepiride: there are more cases of patients suffering from hypoglycaemia than in those treated with IDPP4: OR: 5.07 (95% CI: 4.33, 5.93; I2 = 59.2%)
- Discontinuation caused by adverse events (4 trials):
 - greater proportion in the group treated with glimepiride, OR: 1.45 (95% CI: 1.17, 1.81; I2 = 69.2%).
- Deaths for any reason:
 - The combined analysis does not show any difference

Anmerkung/Fazit der Autoren

A greater effectiveness is seen in the glimepiride/metformin association, which should not be diminished by slight differences in adverse effects, with absence of severe hypoglycaemia in over 98% of patients under treatment.

Kommentare zum Review

- *All authors are employed of the governmental institutions that have been indicated. Apart from Jorge Gonzalez-Canudas MD, which is part-time employed of Labs. Silanes, authors have not financial interest in any of the drugs discussed in this study.*

3.4 Leitlinien

World Health Organization (WHO), 2018 [63].

Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- To consider the use of DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors, and TZDs as second- and third-line treatment after metformin and sulfonylurea for controlling hyperglycaemia in type 2 diabetes in non-pregnant adults, including whether these oral agents are preferable to insulin.
- To provide guidance regarding the use of insulin analogues for type 1 and type 2 diabetes.
- The scope has been limited to agents for glycaemic control because that field is a dynamic one and has seen more change in evidence and practice in recent years than have other aspects of diabetes management
- Evidence-based protocols for managing diabetes in primary health care, including managing CVD risk and screening for complications, are available in the WHO PEN 2013 and are not repeated in this guideline.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update of the WHO PEN recommendations on the choice of second- and third-line treatment for type 2 diabetes based
- WHO established three groups: WHO Guideline Steering Group, Guidelines Development Group and external Peer Review Group
- developed in accordance with the WHO Handbook for Guideline Development. In brief, the WHO Steering Group, in collaboration with the Guideline Development Group developed key questions and rated outcomes to identify those critical for the guideline development
- SR of the evidence were used to build Summary of Findings tables according GRADE
- Outcome rating for recommendations: development of outcome lists, then rating of the Guideline Group if it is critical (rated 7-9), important (rated 4-6) or not important (rated 1-3)
- SR identified in literature search assessment with AMSTAR
- Deciding upon recommendations at Guideline Group met in Geneva in March 2017 on basis of evidence-to-decision tables incorporating Systematic reviews and GRADE tables

Recherche/Suchzeitraum:

- In Pubmed from 2006.
- Es existiert nur ein Datum für den Beginn des Suchzeitraums. Das Ende ist ausschließlich mit „current“ angegeben. Aus den eingeschlossenen Dokumenten kann auf das Jahr 2016 geschlossen werden.

LoE

The following levels of assessment of the evidence were used in the GRADE profiles:

Evidence level	Rationale
High ⊕⊕⊕⊕	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate ⊕⊕⊕○	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the effect and may change the estimate.
Low ⊕⊕○○	Further research is very likely to have an impact on the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low ⊕○○○	Any estimate of effect is very uncertain.

GoR

The recommendations in these guidelines were graded into two categories:

- **A strong recommendation** is one for which the Guideline Group was confident that the desirable effects of adhering to the recommendation outweigh the undesirable effects.
- **A weak or conditional recommendation** is one for which the Guideline Group concluded that the desirable effects of adhering to the recommendation probably outweigh the undesirable effects, but the Guideline Group was not confident about these trade-offs.

Sonstige methodische Hinweise

- Ende des Suchzeitraums ist unklar.

Hypoglycaemic agents for second-line treatment in type 2 diabetes

Give a sulfonylurea to patients with type 2 diabetes who do not achieve glycaemic control with metformin alone or who have contraindications to metformin (strong recommendation, moderate quality evidence)

Remarks: Glibenclamide should be avoided in patients aged 60 years and older. Sulfonylureas with a better safety record for hypoglycaemia (e.g. gliclazide) are preferred in patients for whom hypoglycaemia is a concern (people who are at risk of falls, people who have impaired awareness of hypoglycaemia, people who live alone, people who drive or operate machinery as part of their job).

The WHO PEN protocol recommends a target fasting blood glucose of <7 mmol/L (126 mg/dl). However, an individualized approach is encouraged in setting the patient's target level for glycaemic control, taking into account their comorbidities, risks from medication side-effects and their likely benefit from tight glycaemic control in view of life expectancy.

The evidence summary for second-line treatment intensification (adding medicines to metformin) was obtained from the systematic review and network meta-analysis carried out by the Methods and Applications Group for Indirect Treatment Comparisons (MAGIC) for the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (6). The systematic review included 166 Randomized Controlled Trials (RCTs) that reported at least one of the outcomes of interest. The network meta-analysis included sulfonylureas, DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors, TZDs and basal insulins, as well as bolus insulins, biphasic insulins, meglitinides, alpha-glucosidase inhibitors, and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists (which were not of interest to the guidelines).

All evaluated hypoglycaemic agents added to metformin performed similarly in lowering HbA1c compared to placebo. DPP-4 inhibitors performed less well compared to sulfonylurea (mean difference 0.12%, 95% CI: 0.01, 0.24) and TZD (mean difference 0.19%, 95% CI: 0.05, 0.33). There was lower risk of severe hypoglycaemia with DPP-4 inhibitors (OR 0.14, 95%

CI: 0.07, 0.26) and SGLT-2 inhibitors (OR 0.09, 95% CI: 0.02, 0.44) compared to sulfonylurea. DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors were associated with weight loss, while TZDs and basal insulin were associated with weight gain. Evidence on quality of life and microvascular complications was not available. There were no significant differences for CVD incidence (myocardial infarction (MI) or stroke) or CVD mortality, but the network meta-analysis (NMA) model was not robust (very few events and a large number of trials with no events). In a separate analysis of patients at high risk of CVD, there was no significant difference in CVD mortality.

Hypoglycaemic agents for third-line treatment in type 2 diabetes

Introduce human insulin treatment to patients with type 2 diabetes who do not achieve glycaemic control with metformin and/or sulfonylurea (strong recommendation, very low-quality evidence)

If insulin is unsuitable, a DPP-4 inhibitor, SGLT-2 inhibitor or a TZD may be added (weak recommendation, very low-quality evidence)

Remark: Insulin treatment could be unsuitable when circumstances make its use difficult (e.g. persons who live alone and are dependent on others to inject them with insulin).

The evidence summary for third line treatment (medicines added to metformin and sulfonylurea) was obtained from a systematic review and network meta-analysis that was published in 2016 (12). Five trials evaluated triple therapy. The network meta-analysis included DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors, TZDs, basal insulin (medicines of interest to this guideline) as well as meglitinides, alpha-glucosidase inhibitors, GLP-1 agonists, and basal-bolus insulin (medicines not of interest for these guidelines).

All drug classes lowered HbA1c to a similar extent. TZDs (mean difference: -0.86%, 95% CI: -0.25, -1.48) and basal insulin (mean difference: -0.86%, 95% CI: -0.18, -1.55) were the only two medicines that performed significantly better than placebo in lowering HbA1c. DPP-4 inhibitors (mean difference: -0.23kg, 95% CI: -0.46, 0.00) and SGLT-2 inhibitors (mean difference: -0.33kg, 95% CI: -0.59, -0.07) were associated with a lower body weight compared to TZDs. There were very few events of CVD mortality and no significant differences between treatments. Insufficient observations were available to generate evidence networks for CVD incidence. There were no data for the critical outcomes severe hypoglycaemia and quality of life.

Insulin

Use human insulin to control blood glucose levels in adults with type 1 diabetes, and in adults with type 2 diabetes for whom insulin is indicated (strong recommendation, low-quality evidence)

Remark: Recommendation 4 covers both short-acting (regular human insulin – RHI) and intermediate-acting human insulin (NPH insulin). The recommendation is strong because evidence of better effectiveness of insulin analogues is lacking and human insulin has a better resource-use profile.

Consider long-acting insulin analogues to control blood glucose levels in adults with type 1 or type 2 diabetes who have frequent severe hypoglycaemia with human insulin (weak recommendation, moderate-quality evidence for severe hypoglycaemia)

Remark: Recommendation 5 is a weak recommendation reflecting the lack of, or very low-quality, evidence for any of the long-term outcomes such as chronic diabetes complications and mortality, and the considerable higher costs for long-acting insulin analogues compared to intermediate-acting human insulin.

Summary of the evidence:

[...] The third systematic review evaluated long-acting insulin analogues versus NPH insulin for type 2 diabetes (42)

6. New drugs for type 2 diabetes: second-line therapy – science report. CADTH Therapeutic Review. 2017;4:1b (https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0012_T2D_Science_Report.pdf, accessed 5 December 2017).

11. Tricco C, Ashoor HM, Antony J, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *British Medical Journal*. 2014;349:g5459.

12. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with Type 2 Diabetes. A meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(3):313–324.

13. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;(6):CD012161.

42. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007;(2):CD005613.

Diabetes Canada, 2018 [9].

2018 Full guidelines

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines are intended to guide practice; inform general patterns of care; enhance diabetes prevention efforts in Canada; and reduce the burden of diabetes complications.

- Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update of the 2013 Clinical Practice Guidelines
- Expert Committee members evaluated the relevant literature. The studies used to develop and support each recommendation are cited beside the level of evidence.
- Executive Committee, Steering Committee and Expert Committee
- Each recommendation was reviewed by an Independent Methods Review member and had to be approved by the Steering Committee and Executive Committee, with 100% consensus.
- Only medications with Health Canada Notice of Compliance granted by September 15, 2017 were included in the recommendations
- After formulating new recommendations or modifying existing ones based on new evidence, each recommendation was assigned a grade from A through D
- Independent Methodological Review and External Peer Review

Recherche/Suchzeitraum:

- Literatur searches included literature published in September 2013 or later. For new topics, the search time frame included the literature published since 1990 or earlier where relevant.
- Es wird kein finales Datum der Suche genannt

LoE

Studies of treatment and prevention

- Level 1A Systematic overview or meta-analysis of high-quality RCTs
- Level 1B Non-randomized clinical trial or cohort study with indisputable results
- Level 2 RCT or systematic overview that does not meet Level 1 criteria
- Level 3 Non-randomized clinical trial or cohort study; systematic overview or meta-analysis of level 3 studies
- Level 4 Other

GoR

Table 2
Criteria for assigning grades of recommendations for clinical practice

Grade	Criteria
Grade A	The best evidence was at Level 1
Grade B	The best evidence was at Level 2
Grade C	The best evidence was at Level 3
Grade D	The best evidence was at Level 4 or consensus

Treatment of Newly Diagnosed People with Type 2 Diabetes

1. Healthy behaviour interventions should be initiated at diagnosis [Grade B, Level 2 (2)]. Metformin may be used at the time of diagnosis, in conjunction with healthy behaviour interventions [Grade D, Consensus].

2. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. JAMA 2012;308:2489–96.

2. If glycemic targets are not achieved using healthy behaviour interventions alone within 3 months, antihyperglycemic therapy should be added to reduce the risk of microvascular complications [Grade A, Level 1A (3)]. Metformin should be chosen over other agents due to its low risk of hypoglycemia and weight gain [Grade A, Level 1A (19)], and long-term experience [Grade D, Consensus].

3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837–53.

19. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2016;164:740–51.

3. If A1C values are $\geq 1.5\%$ above target at diagnosis, initiating metformin in combination with a second antihyperglycemic agent should be considered to increase the likelihood of reaching target [Grade B, Level 2 (7–9)].

7. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, et al. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014;16:410–17.

8. Rosenstock J, Chuck L, Gonzalez-Ortiz M, et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug-naïve type 2 diabetes. Diabetes Care 2016;39:353–62.

9. Gao W, Dong J, Liu J, et al. Efficacy and safety of initial combination of DPP-IV inhibitors and metformin versus metformin monotherapy in type 2 diabetes: A systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2014;16:179–85.

4. Individuals with metabolic decompensation (e.g. marked hyperglycemia, ketosis or unintentional weight loss) should receive insulin with or without metformin to correct the relative insulin deficiency [Grade D, Consensus].

Treatment Advancement in People with T2DM in Whom Glycemic Targets are Not Achieved with Existing Antihyperglycemic Medication

5. Dose adjustments to and/or addition of antihyperglycemic medications should be made in order to attain target A1C within 3 to 6 months [Grade D, Consensus].

6. If glycemic targets are not achieved with existing antihyperglycemic medication(s), other classes of agents should be added to improve glycemic control. The choice should be individualized taking into account the information in Figure 1 [Grade B, Level 2 (19)].

19. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2016;164:740–51

7. In adults with type 2 diabetes with clinical CVD in whom glycemic targets are not achieved with existing antihyperglycemic medication(s) and with an eGFR > 30 mL/min/1.73m², an antihyperglycemic agent with demonstrated CV outcome benefit should be added to reduce risk of:

a. Major CV events [Grade A, Level 1A (53) for empagliflozin; Grade A, Level 1A (55) for liraglutide; Grade C, Level 2 (54) for canagliflozin]

b. Heart failure hospitalization [Grade B, Level 2 (53) for empagliflozin; Grade C, Level 2 (54) for canagliflozin]

c. Progression of nephropathy [Grade B, Level 2 (141) for empagliflozin; Grade C, Level 3 (54) for canagliflozin].

53. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117–28.

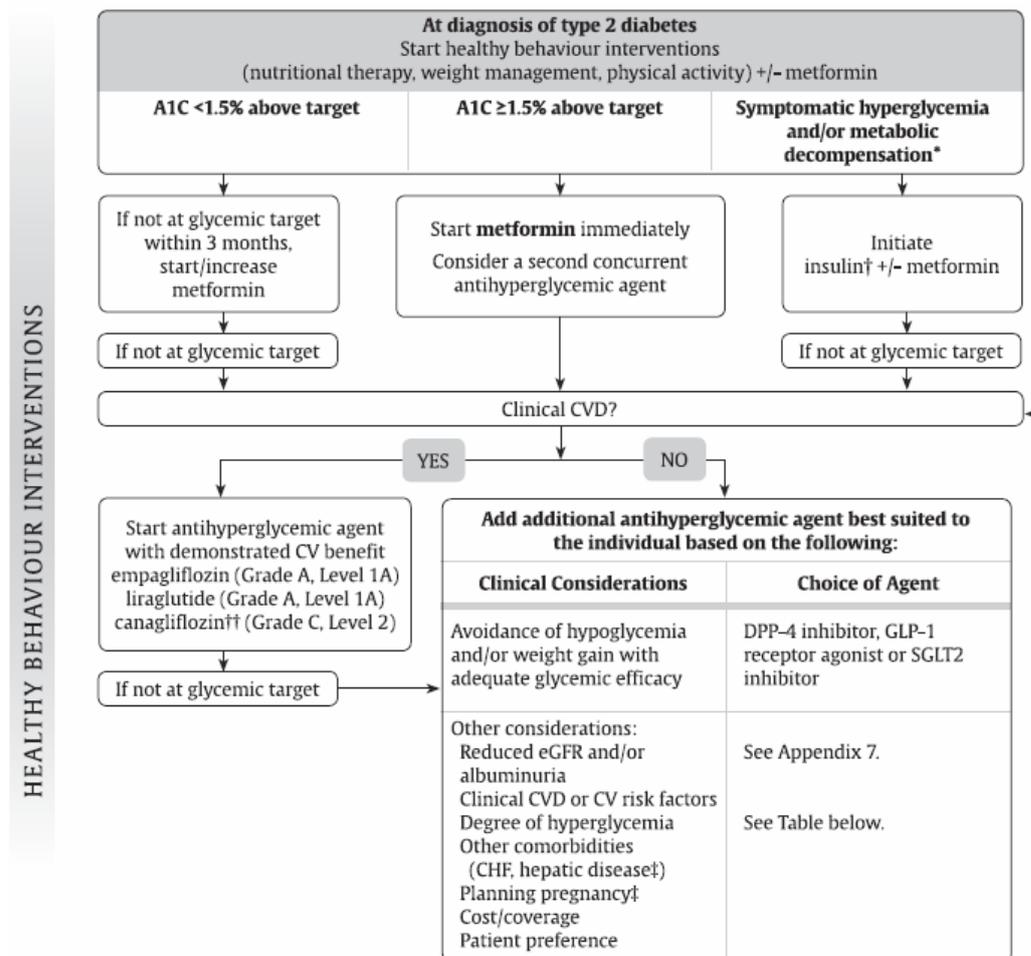
54. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;

55. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:311–22.

56. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834–44.

114. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;318(1):45–56.

Figure 1: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes.





Add additional antihyperglycemic agent best suited to the individual by prioritizing patient characteristics (Classes listed in alphabetical order)						
Class*	Effect on CVD outcomes	Hypoglycemia	Weight	Relative A1C lowering when added to metformin	Other therapeutic considerations	Cost
GLP-1 receptor agonists	<i>lira</i> : Superiority in people with type 2 diabetes with clinical CVD <i>exenatide LAR</i> & <i>lixi</i> : Neutral	Rare	↓ ↓	↓ ↓ to ↓ ↓ ↓	GI side-effects Gallstone disease Contraindicated with personal/family history of medullary thyroid cancer or MEN 2 Requires subcutaneous injection	\$\$\$\$
SGLT2 inhibitors	<i>cana</i> & <i>empa</i> : Superiority in people with type 2 diabetes with clinical CVD	Rare	↓ ↓	↓ ↓ to ↓ ↓ ↓	Genital infections, UTI, hypotension, dose-related changes in LDL-C. Caution with renal dysfunction, loop diuretics, in the elderly. Dapagliflozin not to be used if bladder cancer. Rare diabetic ketoacidosis (may occur with no hyperglycemia). Increased risk of fractures and amputations with canagliflozin Reduced progression of nephropathy and CHF hospitalizations with empagliflozin and canagliflozin in persons with clinical CVD	\$\$\$
DPP-4 Inhibitors	Neutral (<i>alo</i> , <i>saxa</i> , <i>sita</i>)	Rare	Neutral	↓ ↓	Caution with saxagliptin in heart failure Rare joint pain	\$\$\$
Insulin	<i>glar</i> : Neutral <i>degludec</i> : noninferior to <i>glar</i>	Yes	↑ ↑	↓ ↓ to ↓ ↓ ↓ ↓	No dose ceiling, flexible regimens Requires subcutaneous injection	\$- \$\$\$\$
Thiazolidinediones	Neutral	Rare	↑ ↑	↓ ↓	CHF, edema, fractures, rare bladder cancer (<i>pioglitazone</i>), cardiovascular controversy (<i>rosiglitazone</i>), 6-12 weeks required for maximal effect	\$\$
Alpha-glucosidase inhibitors (<i>acarbose</i>)		Rare	Neutral	↓	GI side-effects common Requires 3 times daily dosing	\$\$
Insulin secretagogue: Meglitinide		Yes	↑	↓ ↓	More rapid BG-lowering response Reduced postprandial glycemia with meglitinides but usually requires 3 to 4 times daily dosing <i>Gliclazide</i> and <i>glimepiride</i> associated with less hypoglycemia than <i>glyburide</i> Poor durability	\$\$
Sulfonylurea		Yes	↑	↓ ↓		\$
Weight loss agent (<i>orlistat</i>)		None	↓	↓	GI side effects Requires 3 times daily dosing	\$\$\$
<i>alo</i> , alogliptin; <i>cana</i> , canagliflozin; <i>empa</i> , empagliflozin; <i>glar</i> , glargine; <i>lira</i> , liraglutide; <i>exe LAR</i> , exenatide long-acting release; <i>lixi</i> , lixisenatide; <i>saxa</i> , saxagliptin; <i>sita</i> , sitagliptin.						
↓						
If not at glycemic targets						
↓						
Add another antihyperglycemic agent from a different class and/or add/intensify insulin regimen Make timely adjustments to attain target A1C within 3-6 months						

* Listed by CV outcome data

8. In adults with type 2 diabetes without clinical CVD in whom glycemic targets are not achieved with existing antihyperglycemic medication(s), incretin agents (DPP-4 inhibitors or GLP-1 receptor agonists) and/or SGLT2 inhibitors should be considered as add-on medication over insulin secretagogues, insulin and TZDs to improve glycemic control if lower risk of hypoglycemia and/or weight gain are priorities [Grade A, Level 1A (19,23,26,62,63,74)].

19. Maruthur NM, Tseng E, Hutless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:740–51.

23. Liu SC, Tu YK, Chien MN, et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:810–20.
26. Zhou JB, Bai L, Wang Y, et al. The benefits and risks of DPP4-inhibitors vs. sulfonylureas for patients with type 2 diabetes: Accumulated evidence from randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2016;70:132–41.
62. Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;109:378–88.
63. Foroutan N, Muratov S, Levine M. Safety and efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs sulfonylurea in metformin-based combination therapy for type 2 diabetes mellitus systematic review and meta-analysis. *ClinInvestMed* 2016;39:E48-62
74. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, et al. Choice of therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea: A systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2012;6:e62–74.

9. For adults with type 2 diabetes with metabolic decompensation (e.g. marked hyperglycemia, ketosis or unintentional weight loss), insulin should be used [Grade D, Consensus].

10. Insulin may be used at any time in the course of type 2 diabetes [Grade D, Consensus]. In people not achieving glycemic targets on existing noninsulin antihyperglycemic medication(s), the addition of a once-daily basal insulin regimen should be considered over premixed insulin or bolus only regimens, if lower risk of hypoglycemia and/or weight gain are priorities [Grade B, Level 2 (101)].

101. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736–47

12. In adults with type 2 diabetes receiving insulin, doses should be adjusted and/or additional antihyperglycemic medication(s) (noninsulin and/or bolus insulin) should be added if glycemic targets are not achieved [Grade D, Consensus].

a. A GLP-1 receptor agonist should be considered as add-on therapy [Grade A, Level 1A (87,97)], before initiating bolus insulin or intensifying insulin to improve glycemic control with weight loss and a lower hypoglycemia risk compared to single or multiple bolus insulin injections [Grade A, Level 1A (25,98,99)].

b. An SGLT2 inhibitor should be considered as add-on therapy to improve glycemic control with weight loss and lower hypoglycemic risk compared to additional insulin [Grade A, Level 1A (27,93,94)].

c. A DPP-4 inhibitor may be considered as add-on therapy to improve glycemic control without weight gain or increased hypoglycemia risk compared to additional insulin [Grade B, Level 2 (27,91)].

25. Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, et al. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). *Diabetes Obes Metab* 2014;16:636–44.
27. Min SH, Yoon JH, Hahn S, et al. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;33:87–94.
87. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154:103–12.
91. Zinman B, Ahren B, Neubacher D, et al. Efficacy and cardiovascular safety of linagliptin as an add-on to insulin in type 2 diabetes: A pooled comprehensive post hoc analysis. *Can J Diabetes* 2016;40:50–7.
93. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1815–23.
94. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: Efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:124–36.
97. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1056–64.
98. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, et al. Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: Testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care* 2016;39:1318–28.
99. Eng C, Kramer CK, Zinman B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2228–34.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2017 [59].

Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes

Leitlinienorganisation/Fragestellung

In adults with type 2 diabetes what is the evidence that

- metformin or sulphonylureas,
- alpha-glucosidase inhibitors or thiazolidinediones,
- DPP-4 inhibitors or GLP-1 receptor agonists,
- SGLT2 inhibitors or
- insulin

affect mortality, cardiovascular morbidity and mortality, microvascular morbidity, HbA1c, weight, hypoglycaemia and other adverse events?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- rapid systematic literature review based on a series of structured key questions
- AHRQ reviews plus NICE guidelines plus systematic review of primary literature
- SIGN methodological checklists used for critical appraisal, specialist review, public consultation
- members declare all financial interests, whether direct or indirect

Recherche/Suchzeitraum:

- 2011-2016

LoE/GoR

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 ⁺⁺	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
RECOMMENDATIONS	
Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).	
The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.	
Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.	
R	For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.
R	For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.
GOOD-PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

Sonstige methodische Hinweise

- no process of consensus described

4 Metformin

R: Metformin should be considered as the first-line oral treatment option for people with type 2 diabetes. (GoR conditional)

5 Sulphonylureas

R: Sulphonylureas should be considered as first-line oral agents in people who are intolerant of, or have contraindications to metformin. (GoR conditional)

R: Sulphonylureas should be considered as add-on second-line treatment to other oral therapies and may be useful in triple oral therapy. (GoR conditional)

Sulphonylurea therapy is associated with hypoglycaemia (caution should be taken in the elderly) and weight gain.

6 Thiazolidinediones

6.1 PIOGLITAZONE

R: Pioglitazone should be considered, usually as dual or triple therapy, for lowering HbA1c. (GoR conditional)

R: Pioglitazone should not be used in patients with heart failure. (GoR strong)

R: The risk of fracture should be considered during long-term use of pioglitazone. (GoR conditional)

Patients prescribed pioglitazone should be made aware of the increased risk of peripheral oedema, heart failure, weight gain, bladder cancer and fractures.

6.2 ROSIGLITAZONE

In September 2010 the European Medicines Agency (EMA) completed a review of rosiglitazone containing medicines at the request of the European Commission, following reports of an increase in the risk of cardiovascular problems with rosiglitazone. The Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) concluded that the benefits of rosiglitazone did not outweigh its risks, and that the marketing authorisation for all rosiglitazone-containing medicines should be suspended across the European Union (EU). The marketing authorisation for Avandia (rosiglitazone) in the EU was suspended on 11 July 2015 when the holder of the MA decided not to apply for a renewal. Further information can be found on the EMA website (www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2016/06/WC500208350.pdf).

In February 2011 the U.S. Food and Drug Administration (FDA) notified the public that information on the cardiovascular risks of rosiglitazone has been added to the physician labelling and patient Medication Guide. Following re-evaluation of contemporary evidence on the cardiovascular safety of rosiglitazone, restrictions on its use were reduced in 2013 and, ultimately, removed in 2015. From December 2015, distribution of rosiglitazone-containing medicines is no longer restricted in the USA. Further details are available on the FDA website (www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm376389.htm).

7 Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

R: DPP-4 inhibitors should be considered, usually as dual or triple therapy, for lowering HbA1c. (GoR conditional)

8 Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors

R: SGLT2 inhibitors should be considered as an add-on therapy to metformin in people with type 2 diabetes. (GoR conditional)

R: In individuals with type 2 diabetes and established cardiovascular disease, SGLT2 inhibitors with proven cardiovascular benefit (currently empagliflozin and canagliflozin) should be considered. (GoR conditional)

9 Glucagon-like peptide-1 receptor agonists

R: GLP-1 receptor agonist therapy should be considered in people with a body mass index of ≥ 30 kg/m² (or ethnicity-adjusted equivalent) in combination with oral glucose-lowering drugs or

basal insulin (or both) as third- or fourth-line treatment, when adequate glycaemic control has not been achieved with these drugs.

R: GLP-1 receptor agonist therapy should be considered as an alternative to insulin in people for whom treatment with combinations of oral glucose-lowering drugs has been inadequate. (GoR conditional)

R: For individuals with type 2 diabetes and established cardiovascular disease, GLP-1 receptor agonist therapies with proven cardiovascular benefit (currently liraglutide) should be considered. (GoR conditional)

10 Insulin

10.1 CONTINUING ORAL AGENTS WHEN INITIATING BASAL INSULIN

R: Oral metformin therapy should be continued when insulin therapy is initiated to maintain or improve glycaemic control. (GoR strong)

Consider stopping or reducing sulphonylurea therapy when insulin therapy is initiated. The benefits and risks of continuing other glucose-lowering agents should also be reviewed at this time on an individualised basis.

10.2 CHOOSING BASAL INSULIN

R: Once-daily bedtime NPH insulin should be used when adding insulin to metformin. (GoR strong) Basal insulin analogues should be considered according to hypoglycaemia risk, for example in those who suffer from recurrent episodes of hypoglycaemia or require assistance with insulin injections. (GoR conditional)

Careful clinical judgement must be applied to ensure insulin therapy is not delayed inappropriately.

10.3 INSULIN INITIATION AND INTENSIFICATION

R: When commencing insulin therapy, bedtime basal insulin should be initiated and the dose titrated against morning (fasting) glucose. (GoR strong) If the HbA1c level does not reach target then addition of prandial insulin should be considered. (GoR conditional)

10.3.1 INTENSIFYING WITH PREMIXED PREPARATIONS

Aim to optimise insulin dose and regimen to achieve target glycaemia while minimising the risk of hypoglycaemia and weight gain.

10.3.2 INTENSIFYING WITH RAPID-ACTING INSULIN ANALOGUES VERSUS HUMAN INSULIN

R: Soluble human insulin or rapid-acting insulin analogues can be used when intensifying insulin regimens to improve or maintain glycaemic control. (GoR conditional)

Referenzen aus Leitlinien
Referenzen
Referenzen
Referenzen

Backgroundinfos aus Leitlinien: Backgroundinfos aus Leitlinien:

Qaseem A et al. 2017 [56].

Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The purpose of this ACP guideline is to present the updated evidence regarding the oral pharmacologic treatment of (all adults with) type 2 diabetes; it replaces the 2012 ACP guideline on the same topic.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Systematic AHRQ literature review (5) based on a series of key questions, systematic review of primary literature
- Jadad and Downs and Black methodological checklists used for critical appraisal
- Meta-analysis conducted if feasible, peer review, public consultation, all financial interests of the members discussed and managed

5. Bolen S, et al. Diabetes Medications for Adults with Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review no. 173. (Prepared by the Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under contract no. 290-2012-00007-I.) Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016.

Recherche/Suchzeitraum:

- April 2009 through March 2015 and updated through December 2015

LoE/GoR

*Table 1. The American College of Physicians' Guideline Grading System**

Quality of Evidence	Strength of Recommendation	
	Benefits Clearly Outweigh Risks and Burden or Risks and Burden Clearly Outweigh Benefits	Benefits Finely Balanced With Risks and Burden
High	Strong	Weak
Moderate	Strong	Weak
Low	Strong	Weak
Insufficient evidence to determine net benefits or risks		

* Adopted from the classification developed by the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) workgroup.

Sonstige methodische Hinweise

- no process of consensus described

Recommendation 1: ACP recommends that clinicians prescribe metformin to patients with type 2 diabetes when pharmacologic therapy is needed to improve glycemic control. (Grade: strong recommendation; moderate-quality evidence)

Recommendation 2: ACP recommends that clinicians consider adding a sulfonylurea, a thiazolidinedione, an SGLT-2 inhibitor, or a DPP-4 inhibitor to metformin to improve glycemic

control when a second oral therapy is considered. (Grade: weak recommendation; moderate-quality evidence.) ACP recommends that clinicians and patients select among medications after discussing benefits, adverse effects, and costs.

Table 1 contain further details about the comparative effectiveness and safety evidence.

Appendix Table 1. Summary of Clinical Outcomes for Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

Intervention*, by Outcome	Strength of Evidence	Studies, n	Summary†
All-cause mortality			
Monotherapy vs. monotherapy			
Metformin vs. pioglitazone	Low	5	Neither treatment favored for short-term mortality
Metformin vs. rosiglitazone	Low	4	Metformin favored
Metformin vs. SU (shorter-duration studies)	Low	4	Neither favored for short-term mortality
Metformin vs. SU (longer-duration studies)	Low	9	Metformin favored for long-term mortality
Metformin vs. DPP-4 inhibitors	Low	6	Neither treatment favored for short-term mortality
Metformin vs. SGLT-2 inhibitors	Low	4	Neither treatment favored
Pioglitazone vs. DPP-4 inhibitors	Low	2	Neither treatment favored
SU vs. DPP-4 inhibitors	Low	1	DPP-4 inhibitors favored for short-term mortality
Metformin vs. metformin combination			
Metformin vs. metformin + rosiglitazone	Low	6	Metformin monotherapy favored; OR, 2.51 (95% CI, 0.66-9.52) ‡
Metformin vs. metformin + SU	Low	5	Neither treatment favored for short-term mortality
Metformin vs. metformin + DPP-4 inhibitors (<2 y)	Low	14	Neither treatment favored for short-term mortality
Metformin vs. metformin + SGLT-2 inhibitors (shorter duration)	Low	6	Neither treatment favored for short-term mortality
Metformin vs. metformin + SGLT-2 inhibitors (long-duration studies)	Low	2	Neither treatment favored
Combination vs. combination			
Metformin + rosiglitazone vs. metformin + SU	Low	3	Neither treatment favored for short-term mortality
Metformin + SU vs. metformin + DPP-4 inhibitors (longer duration)	Low	6	Metformin + DPP-4 inhibitors favored for long-term mortality; OR, 0.64 (CI, 0.27-1.52) ‡
Metformin + SU vs. metformin + SGLT-2 inhibitors (longer duration)	Low	3	Neither treatment favored for long-term mortality
Metformin + DPP-4 inhibitors vs. metformin + SGLT-2 inhibitors	Low	2	Neither favored for short-term mortality
Cardiovascular mortality			
Monotherapy vs. monotherapy			
Metformin vs. pioglitazone	Low	2	Neither treatment favored
Metformin vs. rosiglitazone	Low	1	Neither treatment favored
Metformin vs. SU (longer-duration studies)	Moderate§	5	Metformin favored; range in RR from RCTs, 0.6-0.7; adjusted HR from observational studies, 0.6-0.9
Metformin vs. DPP-4 inhibitors	Low	3	DPP-4 inhibitors favored for short-term mortality
Rosiglitazone vs. SU (longer-duration studies)	Low	1	Rosiglitazone favored
Metformin vs. metformin combination			
Metformin vs. metformin + rosiglitazone	Low	5	Metformin favored for short-term mortality
Metformin vs. metformin + DPP-4 inhibitor	Low	7	Metformin + DPP-4 inhibitors favored for short-term mortality
Combination vs. combination			
Metformin + SU vs. metformin + DPP-4 inhibitors (104 wk follow-up)	Low	5	Metformin + DPP-4 inhibitors favored for long-term CVD mortality
Metformin + SU vs. metformin + SGLT-2 inhibitor (longer-duration studies)	Low	2	Metformin + SGLT-2 inhibitors favored
Cardiovascular morbidity			
Monotherapy vs. monotherapy			
Metformin vs. rosiglitazone	Low	5	Metformin favored for long-term CVD morbidity
Metformin vs. pioglitazone	Low	5	Neither treatment favored
Metformin vs. SU	Low	7	Metformin favored for long-term CVD morbidity; range in RR from RCTs, 0.7-1.6; adjusted HR from observational studies, 0.3-0.9
Rosiglitazone vs. SU	Low	4	SU favored for long-term CVD morbidity
Pioglitazone vs. SU	Low	3	Pioglitazone favored for short-term CVD morbidity
SU vs. DPP-4 inhibitors	Low	2	DPP-4 inhibitor favored for short-term CVD morbidity
Metformin vs. metformin combination			
Metformin vs. metformin + rosiglitazone (shorter duration)	Low	6	Metformin favored for short-term CVD morbidity
Metformin vs. metformin + SU (shorter duration)	Low	1	Metformin favored for short-term CVD morbidity
Metformin vs. metformin + SGLT-2 inhibitor (shorter duration)	Low	1	Metformin favored for short-term CVD
Combination vs. combination			
Metformin + pioglitazone vs. metformin + DPP-4 inhibitor (shorter duration)	Low	2	Metformin + DPP-4 inhibitor favored for short-term cardiovascular morbidity
Metformin + rosiglitazone vs. metformin + DPP-4 inhibitor (shorter duration)	Low	2	Metformin + rosiglitazone favored for short-term CVD morbidity
Metformin + SU vs. metformin + DPP-4 inhibitor (long-term nonfatal MI)	Low	2	Metformin + DPP-4 inhibitor favored for long-term nonfatal MI
Metformin + SU vs. metformin + SGLT-2 inhibitor (long-term)	Low	1	Neither favored

(Continued on following page)

Appendix Table 1—Continued

Intervention*, by Outcome	Strength of Evidence	Studies, n	Summary†
Nephropathy			
Monotherapy vs. monotherapy			
Metformin vs. SU (shorter-duration studies)	Low	4	Metformin favored
TZD vs. SU (mainly shorter-duration studies)	Low	7	TZD favored for short-term nephropathy outcomes
SU vs. DPP-4 inhibitors (shorter-duration study)			
Metformin vs. metformin combination	Low	1	Neither treatment favored
Metformin + TZD vs. metformin + SU (shorter-duration study)			
Metformin + TZD vs. metformin + DPP-4 (shorter-duration study)	Low	1	Neither treatment favored
Neuropathy			
Metformin vs. metformin + DPP-4 inhibitor (shorter-duration study)			
Metformin + TZD vs. metformin + SU (shorter-duration study)	Low	1	Metformin favored
Metformin + TZD vs. metformin + SU (shorter-duration study)			
Metformin + TZD vs. metformin + DPP-4 (shorter-duration study)	Low	1	Neither treatment favored

CVD = cardiovascular disease; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; HR = hazard ratio; MI = myocardial infarction; OR = odds ratio; RCT = randomized, controlled trial; RR = relative risk; SGLT-2 = sodium-glucose cotransporter-2; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

* Only comparisons that were evaluated by at least 1 randomized controlled trial are listed. All other comparisons were considered to have insufficient evidence due to a lack of available evidence. Unless otherwise specified, conclusions for the clinical outcomes are short term (1 y or shorter), because few longer-duration studies evaluated this outcome.

† Unless otherwise specified, the estimates are the pooled mean between-group differences (95% CIs).

‡ Effect is not statistically significant.

§ Grade given by the evidence reviewers. The Clinical Guidelines Committee reviewed the individual studies and found the 2 trials to be underpowered, with no significant reductions in cardiovascular mortality with metformin versus sulfonylureas, and therefore considered the quality of evidence to be low.

Harms

- Metformin: increased risk for gastrointestinal side effects
- Sulfonylureas: increased risk for hypoglycemia compared with other drugs
- Thiazolidinediones: increased risk for heart failure
- SGLT-2 inhibitors: increased genital mycotic infections

Clinical Considerations

- Nonpharmacologic therapy includes dietary modifications, regular exercise, lifestyle modifications, and weight loss.
- Management of type 2 diabetes often involves pharmacologic and nonpharmacologic therapies and includes patient education, evaluation, patient self-management for microvascular and macrovascular complications, treatment of hyperglycemia, and minimization of cardiovascular and other long-term risk factors.
- Initiation of pharmacologic therapy is an important approach for the effective management of type 2 diabetes when weight loss or lifestyle modification fails.
- Metformin monotherapy effectively decreases glycemic levels when used in monotherapy and combination therapy with a second agent. Metformin also reduces body weight.
- Although combination therapy reduces HbA1c levels more effectively than monotherapy, it is associated with more adverse events.
- The DPP-4 inhibitors saxagliptin and alogliptin may increase the risk for heart failure, especially in patients who already have heart or kidney disease.
- Metformin is considered safe for patients with mild chronic kidney disease and some patients with moderate kidney impairment (but is contraindicated in those with an estimated glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73 m²).

COMPARATIVE BENEFITS OF ORAL MEDICATIONS FOR TYPE 2 DIABETES

Evidence from new studies (52 randomized, controlled trials and 13 observational studies, mostly 1 year or less in duration) was either low quality or insufficient for evaluating clinical outcomes, such as mortality, cardiovascular mortality and morbidity, retinopathy, nephropathy, and neuropathy.

- **All-Cause Mortality**

8. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al; SPREADDIMCAD Investigators. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013;36:1304-11.
9. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355: 2427-43.
10. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jørgensen CH, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia*. 2010;53:2546-53.
11. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011;32:1900-8.
12. Wheeler S, Moore K, Forsberg CW, Riley K, Floyd JS, Smith NL, et al. Mortality among veterans with type 2 diabetes initiating metformin, sulfonylurea or rosiglitazone monotherapy. *Diabetologia*. 2013;56:1934-43.
13. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14: 803-9.
14. Corrao G, Romio SA, Zambon A, Merlino L, Bosi E, Scavini M. Multiple outcomes associated with the use of metformin and sulphonylureas in type 2 diabetes: a population-based cohort study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:289-99.
15. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol*. 2009;46:145-54.
16. Wang CP, Lorenzo C, Espinoza SE. Frailty attenuates the impact of metformin on reducing mortality in older adults with type 2 diabetes. *J Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;2:1031.

- **Cardiovascular Mortality**

8 – 11 und 16 (siehe oben)

17. Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005;22:497-502.

- **Cardiovascular and Cerebrovascular Morbidity**

8 – 16 (siehe oben)

- **Retinopathy, Nephropathy, and Neuropathy**

All randomized, controlled trials were short term, and evidence for all comparisons was insufficient or low quality, thus inconclusive for these outcomes.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 [55].

Type 2 diabetes in adults: management (last updated May 2017)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

4.5.1 Pharmacological management of blood glucose levels

- Which pharmacological blood glucose-lowering therapies should be used as monotherapy to control blood glucose levels in people with type 2 diabetes?
- Which pharmacological blood glucose-lowering therapies should be used as part of dual therapy to control blood glucose levels in people with type 2 diabetes?
- Which pharmacological blood glucose-lowering therapies should be used as part of triple therapy to control blood glucose levels in people with type 2 diabetes?
- What are the long-term effects of pharmacological interventions to control blood glucose levels in people with type 2 diabetes, including adverse events and impact on development of microvascular and macrovascular complications?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Grundlage der Leitlinie: guideline update [2015] systematic reviews for each clinical question followed the review protocols,

full list of guideline development group declarations of interest

Update information

April 2016: Text on sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors was added to the section on initial drug treatment. The algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes was also updated to revise footnote b with links to relevant NICE guidance on SGLT-2 inhibitors, and new information on SGLT-2 inhibitors was also added to the box on action to take if metformin is contraindicated or not tolerated.

December 2016: The algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes was updated to include reference to NICE TA418 on dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes.

Minor changes since publication: In January 2018, footnotes were added with links to MHRA warnings about sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors. These changes can be seen in the short version of the guideline (<https://www.nice.org.uk/guidance/NG28>).

Recherche/Suchzeitraum:

- searches undertaken between July 2012 and June 2013, re-run searches in June 2014

Sonstige methodische Hinweise

- Es liegen umfangreiche Anhänge mit Evidenztabelle, GRADE-Tabellen und Metaanalysen vor. Auf eine Darstellung dieser Inhalte in dieser Synopse wurde auch wegen des länger zurückliegenden Recherchezeitraums verzichtet

Drug treatment

Recommendations in this section that cover dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mimetics and sulfonylureas refer to each of these groups of drugs at a class level.

1.6.17 For adults with type 2 diabetes, discuss the benefits and risks of drug treatment, and the options available. Base the choice of drug treatment(s) on:

- the effectiveness of the drug treatment(s) in terms of metabolic response
- safety (see Medicines and Healthcare products Regulatory Agency [MHRA] guidance) and tolerability of the drug treatment(s)
- the person's individual clinical circumstances, for example, comorbidities, risks from polypharmacy
- the person's individual preferences and needs
- the licensed indications or combinations available
- cost (if 2 drugs in the same class are appropriate, choose the option with the lowest acquisition cost). [new 2015]

Rescue therapy at any phase of treatment

1.6.18 If an adult with type 2 diabetes is symptomatically hyperglycaemic, consider insulin (see recommendations 1.6.32–1.6.34) or a sulfonylurea, and review treatment when blood glucose control has been achieved. [new 2015]

Initial drug treatment

1.6.19 Offer standard-release metformin as the initial drug treatment for adults with type 2 diabetes. [new 2015]

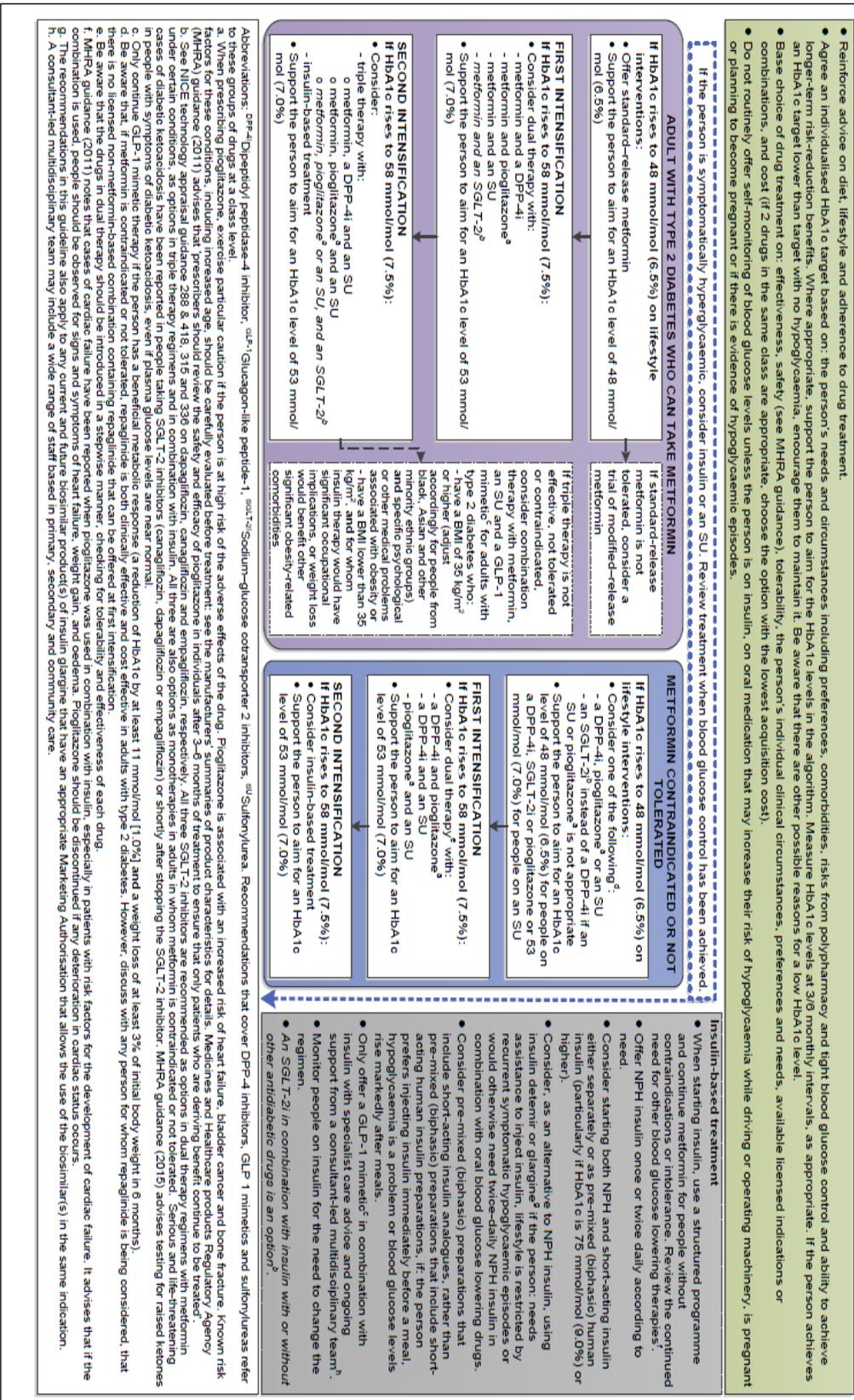
1.6.20 Gradually increase the dose of standard-release metformin over several weeks to minimise the risk of gastrointestinal side effects in adults with type 2 diabetes. [new 2015]

1.6.21 If an adult with type 2 diabetes experiences gastrointestinal side effects with standard-release metformin, consider a trial of modified-release metformin. [new 2015]



Algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes

Algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes



1.6.22 In adults with type 2 diabetes, review the dose of metformin if the estimated glomerular filtration rate (eGFR) is below 45 ml/minute/1.73m²:

- Stop metformin if the eGFR is below 30 ml/minute/1.73m².
- Prescribe metformin with caution for those at risk of a sudden deterioration in kidney function and those at risk of eGFR falling below 45 ml/minute/1.73m². [2015]

1.6.23 In adults with type 2 diabetes, if metformin is contraindicated or not tolerated, consider initial drug treatment[3] with:

- a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor or
- pioglitazone[4]or
- a sulfonylurea. [new 2015]

1.6.24 In adults with type 2 diabetes, do not offer or continue pioglitazone[4] if they have any of the following:

- heart failure or history of heart failure
- hepatic impairment
- diabetic ketoacidosis
- current, or a history of, bladder cancer
- uninvestigated macroscopic haematuria. [new 2015]

Treatment with sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors[5],[6] may be appropriate for some adults with type 2 diabetes if metformin is contraindicated or not tolerated (see NICE's guidance on canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes).

First intensification of drug treatment

1.6.25 In adults with type 2 diabetes, if initial drug treatment with metformin has not continued to control HbA_{1c} to below the person's individually agreed threshold for intensification, consider dual therapy with:

- metformin and a DPP-4 inhibitor or
- metformin and pioglitazone[4]or
- metformin and a sulfonylurea. [new 2015]

1.6.26 In adults with type 2 diabetes, if metformin is contraindicated or not tolerated and initial drug treatment has not continued to control HbA_{1c} to below the person's individually agreed threshold for intensification, consider dual therapy[7] with:

- a DPP-4 inhibitor and pioglitazone[4]or
- a DPP-4 inhibitor and a sulfonylurea or
- pioglitazone[4]and a sulfonylurea. [new 2015]

Treatment with combinations of medicines including sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors [5],[6] may be appropriate for some people with type 2 diabetes; see the NICE guidance on canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes and empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes.

Second intensification of drug treatment

1.6.27 In adults with type 2 diabetes, if dual therapy with metformin and another oral drug (see recommendation 1.6.25) has not continued to control HbA1c to below the person's individually agreed threshold for intensification, consider either:

- triple therapy with:
- metformin, a DPP-4 inhibitor and a sulfonylurea or
- metformin, pioglitazone[4]and a sulfonylurea or
- starting insulin-based treatment (see recommendations 1.6.32–1.6.34). [new 2015]

1.6.28 If triple therapy with metformin and 2 other oral drugs (see recommendation 1.6.27) is not effective, not tolerated or contraindicated, consider combination therapy with metformin, a sulfonylurea and a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mimetic for adults with type 2 diabetes who:

- have a BMI of 35 kg/m² or higher (adjust accordingly for people from black, Asian and other minority ethnic groups) and specific psychological or other medical problems associated with obesity or
- have a BMI lower than 35 kg/m²and:
- for whom insulin therapy would have significant occupational implications or
- weight loss would benefit other significant obesity-related comorbidities. [new 2015]

1.6.29 Only continue GLP-1 mimetic therapy if the person with type 2 diabetes has had a beneficial metabolic response (a reduction of at least 11 mmol/mol [1.0%] in HbA1c and a weight loss of at least 3% of initial body weight in 6 months). [2015]

1.6.30 In adults with type 2 diabetes, if metformin is contraindicated or not tolerated, and if dual therapy with 2 oral drugs (see recommendation 1.6.26) has not continued to control HbA1c to below the person's individually agreed threshold for intensification, consider insulin-based treatment (see recommendations 1.6.32–1.6.34). [new 2015]

1.6.31 In adults with type 2 diabetes, only offer a GLP-1 mimetic in combination with insulin with specialist care advice and ongoing support from a consultant-led multidisciplinary team[8]. [new 2015]

Treatment with combinations of medicines including SGLT-2 inhibitors[5],[6] may be appropriate for some people with type 2 diabetes; see the NICE guidance on canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes and empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes.

Insulin-based treatments

1.6.32 When starting insulin therapy in adults with type 2 diabetes, use a structured programme employing active insulin dose titration that encompasses:

- injection technique, including rotating injection sites and avoiding repeated injections at the same point within sites
- continuing telephone support
- self-monitoring
- dose titration to target levels

- dietary understanding
- DVLA guidance (At a glance guide to the current medical standards of fitness to drive)
- management of hypoglycaemia
- management of acute changes in plasma glucose control
- support from an appropriately trained and experienced healthcare professional. [2015]

1.6.33 When starting insulin therapy in adults with type 2 diabetes, continue to offer metformin for people without contraindications or intolerance. Review the continued need for other blood glucose lowering therapies[9]. [new 2015]

1.6.34 Start insulin therapy for adults with type 2 diabetes from a choice of a number of insulin types and regimens:

- Offer NPH insulin injected once or twice daily according to need.
- Consider starting both NPH and short-acting insulin (particularly if the person's HbA1c is 75 mmol/mol [9.0%] or higher), administered either:
 - separately or
 - as a pre-mixed (biphasic) human insulin preparation.
- Consider, as an alternative to NPH insulin, using insulin detemir or insulin glargine[10] if:
 - the person needs assistance from a carer or healthcare professional to inject insulin, and use of insulin detemir or insulin glargine[10] would reduce the frequency of injections from twice to once daily or
 - the person's lifestyle is restricted by recurrent symptomatic hypoglycaemic episodes or
 - the person would otherwise need twice-daily NPH insulin injections in combination with oral glucose-lowering drugs.
- Consider pre-mixed (biphasic) preparations that include short-acting insulin analogues, rather than pre-mixed (biphasic) preparations that include short-acting human insulin preparations, if:
 - a person prefers injecting insulin immediately before a meal or
 - hypoglycaemia is a problem or
 - blood glucose levels rise markedly after meals. [2015]

1.6.35 Consider switching to insulin detemir or insulin glargine[10] from NPH insulin in adults with type 2 diabetes:

- who do not reach their target HbA1c because of significant hypoglycaemia or
- who experience significant hypoglycaemia on NPH insulin irrespective of the level of HbA1c reached or
- who cannot use the device needed to inject NPH insulin but who could administer their own insulin safely and accurately if a switch to one of the long-acting insulin analogues was made or
- who need help from a carer or healthcare professional to administer insulin injections and for whom switching to one of the long-acting insulin analogues would reduce the number of daily injections. [2015]

1.6.36 Monitor adults with type 2 diabetes who are on a basal insulin regimen (NPH insulin, insulin detemir or insulin glargine[10]) for the need for short-acting insulin before meals (or a pre-mixed [biphasic] insulin preparation). [2015]

1.6.37 Monitor adults with type 2 diabetes who are on pre-mixed (biphasic) insulin for the need for a further injection of short-acting insulin before meals or for a change to a basal bolus regimen with NPH insulin or insulin detemir or insulin glargine[10], if blood glucose control remains inadequate. [2015]

Treatment with combinations of medicines including SGLT-2 inhibitors[5],[6] may be appropriate for some people with type 2 diabetes; see the NICE guidance on canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes and empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes.

[3] Be aware that, if metformin is contraindicated or not tolerated, repaglinide is both clinically effective and cost effective in adults with type 2 diabetes. However, discuss with any person for whom repaglinide is being considered, that there is no licensed non-metformin-based combination containing repaglinide that can be offered at first intensification.

[4] When prescribing pioglitazone, exercise particular caution if the person is at high risk of the adverse effects of the drug. Pioglitazone is associated with an increased risk of heart failure, bladder cancer and bone fracture. Known risk factors for these conditions, including increased age, should be carefully evaluated before treatment: see the manufacturers' summaries of product characteristics for details. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) guidance (2011) advises that 'prescribers should review the safety and efficacy of pioglitazone in individuals after 3–6 months of treatment to ensure that only patients who are deriving benefit continue to be treated'.

[5] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) guidance (2017) warned that canagliflozin may increase the risk of lower-limb amputation (mainly toes) in people with type 2 diabetes. At the time of publication (March 2017) evidence did not show an increased risk for dapagliflozin and empagliflozin, but the MHRA advised that the risk may be a class effect.

[6] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) guidance (2016) warned that serious, life-threatening, and fatal cases of diabetic ketoacidosis have been reported rarely in people taking an SGLT-2 inhibitor (a substantial proportion of the cases concerned off-label use in people with type 1 diabetes, which is not recommended). In several cases, blood glucose levels were only moderately elevated. The MHRA advised that healthcare professionals should test for raised ketones in people with ketoacidosis symptoms who are receiving an SGLT-2 inhibitor, even if their plasma glucose levels are near-normal.

[7] Be aware that the drugs in dual therapy should be introduced in a stepwise manner, checking for tolerability and effectiveness of each drug.

[8] A consultant-led multidisciplinary team may include a wide range of staff based in primary, secondary and community care.

[9] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) guidance (2011) notes that cases of cardiac failure have been reported when pioglitazone was used in combination with insulin, especially in patients with risk factors for the development of cardiac failure. It advises that if the combination is used, people should be observed for signs and symptoms of heart failure, weight gain, and oedema. Pioglitazone should be discontinued if any deterioration in cardiac status occurs.

[10] The recommendations in this guideline also apply to any current and future biosimilar product(s) of insulin glargine that have an appropriate marketing authorisation that allows the use of the biosimilar(s) in the same indication.

Redmon B, et al., 2014 [58].

Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)

Diagnosis and management of type 2 diabetes mellitus in adults

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline provides a comprehensive approach to the diagnosis and management of T2DM in adults ages 18 and older. Management recommendations will include nutrition therapy, physical activity, self-management approaches and pharmacologic therapy, as well as the prevention and diagnosis of diabetes-associated complications and risk factors.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- systematic evidence review divided into two stages to identify systematic reviews, (stage I) and randomized controlled trials, meta-analysis and other literature (stage II)

- Where there are work group members with identified potential conflicts, these are disclosed and discussed at the initial work group meeting. These members are expected to recuse themselves from related discussions or authorship of related recommendations, as directed by the Conflict of Interest committee or requested by the work group.

Recherche/Suchzeitraum:

- searches undertaken from January 1, 2004, through May 31, 2014

LoE/GoR

- the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology adopted

Sonstige methodische Hinweise

- no process of consensus described

6 Metformin

A clinician should initiate metformin as first-line pharmacotherapy for patients with T2DM, unless medically contraindicated. (High/Strong)

Benefits: Metformin may reduce A1c by 1-1.5%, rarely causes hypoglycemia when used as monotherapy and does not cause weight gain. It is a low-cost, oral medication with a long track record of accumulated patient experience and safety, and it has a beneficial lipid effect. Metformin can also be used in combination with all other glucose-lowering agents. Improved microvascular and macrovascular outcomes have been demonstrated in large clinical trials. In UKPDS, obese patients treated with metformin had reduced complications and overall mortality.

Harms: The most common side effects are diarrhea, gas and nausea. These side effects can be attenuated by initiating metformin at a low dose and increasing gradually over several weeks or months up to the maximum effective dose. The risk of lactic acidosis, a rare but potentially life-threatening condition, may be increased due to metformin but data are controversial. Conditions that predispose patients to hypoxemia, such as symptomatic CHF or COPD can increase the risk of lactic acidosis. The kidneys clear metformin, and the product label contraindications relate to specific creatinine thresholds. However, other data indicate that metformin seems safe and can be initiated in labeled doses if the GFR is above 45 ml/min, with close monitoring of renal function and continued treatment unless the GFR falls to < 30 ml/min. Metformin should be stopped before surgery or contrast studies with radiographic dye injection for at least 48 hours and until adequate post-event renal function is documented. Long-term metformin use has been associated with vitamin B12 deficiency.

Benefits-Harms Assessment: The benefits of metformin outweigh the harms for most patients. Monitoring of renal function and conditions that may predispose to lactic acidosis reduce the potential risk. Metformin alone may not be sufficient to achieve recommended blood glucose goals in patients presenting with severe hypoglycemia.

Relevant Resources (nur ergänzend relevante detailliert)

Al-Shareef, 2012; Lipska, 2011; Saenz, 2005; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a
 Salpeter SR, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2010;(4):CD002967. (Systematic Review)
 Selvin E, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. Arch Intern Med 2008;168:2070-80. (High Quality Evidence)

Freitext zur Empfehlung zu Blutzuckerkontrolle und HbA1c-Zielen:

In some patients, aggressive pharmacotherapy with insulin, sulfonylureas or certain other agents may lead to weight gain and severe hypoglycemia. The long-term cardiovascular safety of agents other than metformin and human insulins has yet to be established.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es konnten keine relevanten ergänzenden Dokumente anderer Organisationen identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, Oktober 2010) am 24.10.2018

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: ["Diabetes Mellitus, Type 2"] explode all trees
#2	(t2dm or dmt2 or niddm or mody):ti
#3	(diabetes or dm):ti
#4	("adult onset" or "maturity onset" or (non next insulin next dependan*) or (noninsulin next dependan*) or "slow onset" or (ketosis next resistan*) or "type 2" or "type II" or t2 or tII or (t next 2) or (t next II)):ti
#5	#3 and #4
#6	#1 or #2 or #5
#7	#6 with Cochrane Library publication date Between Oct 2013 and Oct 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 24.10.2018

#	Suchfrage
1	"diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
2	(T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR MODY[Title/Abstract])
3	(Diabetes[Title/Abstract] OR dm[Title/Abstract])
4	"adult onset"[Title/Abstract] OR "maturity onset"[Title/Abstract] OR (non insulin dependan*[Title/Abstract]) OR noninsulin dependan*[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract] OR ketosis resistan*[Title/Abstract] OR "type 2"[Title/Abstract] OR "type II"[Title/Abstract] OR "T 2"[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR "T II"[Title/Abstract]
5	(#3 AND #4)
6	(#1 OR #2 OR #5)
7	(metformin[MeSH Terms]) OR metformin[Title/Abstract] OR Dimethylbiguanidine[Title/Abstract] OR Dimethylguanylguanidine [Title/Abstract] OR Glucophage[Title/Abstract]
8	((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]) OR gliptin*[Title/Abstract]) OR dpp4 inhibitor*[Title/Abstract]
9	((("Dipeptidyl Peptidase"[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase[Title/Abstract] OR dpp[Title/Abstract])) AND (4[Title/Abstract] OR IV[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]
10	Sodium-Glucose Transporter 2[MeSH Terms]
11	(((((sodium[Title/Abstract] AND glucose[Title/Abstract])) AND (2[Title/Abstract] OR II[Title/Abstract])) AND (transporter[Title/Abstract] OR cotransporter[Title/Abstract] OR co-transporter[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]
12	((sglt[Title/Abstract]) AND (2[Title/Abstract] OR II[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]
13	(Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms]) OR (Sulfonylurea*[Title/Abstract] OR Sulphonylurea*[Title/Abstract])

14	(Glycoside Hydrolase Inhibitors[MeSH Terms]) OR Glycoside Hydrolase Inhibitor*[Title/Abstract]
15	((alpha[Title/Abstract]) AND (Amylase[Title/Abstract] OR Glucosidase[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]
16	insulins[MeSH Terms] OR insulin*[Title]
17	Incretins[MeSH Terms] OR incretin*[Title/Abstract]
18	Hypoglycemic Agents[MeSH Terms] OR glinid*[Title/Abstract] OR Antidiabetics[Title] OR Antihyperglycemics[Title] OR Antihyperglycaemics[Title] OR Hypoglycemics[Title] OR Hypoglycaemics[Title]
19	(Antidiabetic*[Title] OR Antihyperglycemic*[Title] OR Antihyperglycaemic*[Title] OR Hypoglycemic*[Title] OR Hypoglycaemic*[Title]) AND (Agent*[Title] OR dug*[Title])
20	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
21	#6 AND #20
22	(#21) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
23	(#21) AND (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
24	#22 OR #23
25	(#24) AND ("2013/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
26	(#25) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 24.10.2018

#	Suchfrage
1	"diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
2	(T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR MODY[Title/Abstract])
3	(Diabetes[Title/Abstract] OR dm[Title/Abstract])
4	"adult onset"[Title/Abstract] OR "maturity onset"[Title/Abstract] OR (non insulin dependan*[Title/Abstract] OR noninsulin dependan*[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract] OR ketosis resistan*[Title/Abstract] OR "type 2"[Title/Abstract] OR "type II"[Title/Abstract] OR "T 2"[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR "T II"[Title/Abstract])
5	(#3 AND #4)
6	(#1 OR #2 OR #5)
7	(metformin[MeSH Terms]) OR metformin[Title/Abstract] OR Dimethylbiguanidine[Title/Abstract] OR Dimethylguanylguanidine [Title/Abstract] OR Glucophage[Title/Abstract]

8	((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]) OR gliptin*[Title/Abstract]) OR dpp4 inhibitor*[Title/Abstract]
9	((("Dipeptidyl Peptidase"[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase[Title/Abstract] OR dpp[Title/Abstract])) AND (4[Title/Abstract] OR IV[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]
10	Sodium-Glucose Transporter 2[MeSH Terms]
11	((((sodium[Title/Abstract] AND glucose[Title/Abstract])) AND (2[Title/Abstract] OR II[Title/Abstract])) AND (transporter[Title/Abstract] OR cotransporter[Title/Abstract] OR co-transporter[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]
12	((sglt[Title/Abstract]) AND (2[Title/Abstract] OR II[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]
13	(Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms]) OR (Sulfonylurea*[Title/Abstract] OR Sulphonylurea*[Title/Abstract])
14	(Glycoside Hydrolase Inhibitors[MeSH Terms]) OR Glycoside Hydrolase Inhibitor*[Title/Abstract]
15	((alpha[Title/Abstract]) AND (Amylase[Title/Abstract] OR Glucosidase[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]
16	insulins[MeSH Terms] OR insulin*[Title]
17	Incretins[MeSH Terms] OR incretin*[Title/Abstract]
18	Hypoglycemic Agents[MeSH Terms] OR glinid*[Title/Abstract] OR Antidiabetics[Title] OR Antihyperglycemics[Title] OR Antihyperglycaemics[Title] OR Hypoglycemics[Title] OR Hypoglycaemics[Title]
19	(Antidiabetic*[Title] OR Antihyperglycemic*[Title] OR Antihyperglycaemic*[Title] OR Hypoglycemic*[Title] OR Hypoglycaemic*[Title]) AND (Agent*[Title] OR dug*[Title])
20	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
21	#6 AND #20
22	(#21) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
23	(#22) AND ("2013/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Amate JM, Lopez-Cuadrado T, Almendro N, Bouza C, Saz-Parkinson Z, Rivas-Ruiz R, et al.** Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2015;69(3):292-304.
2. **Andersen SE, Christensen M.** Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(5):1291-1302.
3. **Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, et al.** Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(2):105-113.
4. **Bolen S, Tseng E, Hutfless S, Segal JB, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al.** Diabetes medications for adults with type 2 diabetes: An update [online]. Rockville (USA): Agency for Healthcare Research and Quality; 2016. [Zugriff: 23.10.2018]. URL: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/diabetes-update-2015_research.pdf.
5. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** New drugs for type 2 diabetes: Second-line therapy - Science report [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2017. [Zugriff: 23.10.2018]. (CADTH Therapeutic Review; Band 4 No. 1b). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0012_T2D_Science_Report.pdf.
6. **Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F.** GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2018:e3082.
7. **Cho YK, Kang YM, Lee SE, Lee J, Park JY, Lee WJ, et al.** Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2018;44(5):393-401.
8. **Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, Cameron B, Stanifer J, Mock CK, et al.** Metformin use in patients with contraindications or precautions [online]. Washington (USA): Department of Veterans Affairs; 2016. [Zugriff: 23.10.2018]. URL: <https://www.hsrd.research.va.gov/publications/esp/metformin.pdf>.
9. **Diabetes Canada.** 2018 Full guidelines. *Canadian Journal of Diabetes* 2018;42(Suppl 1).
10. **Foroutan N, Muratov S, Levine M.** Safety and efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs sulfonylurea in metformin-based combination therapy for type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Clin Invest Med* 2016;39(2):E48-62.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 21. Juni 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 23.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3370/2018-06-21_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-335_BAnz.pdf.

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin/Metformin (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 21. Juni 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 23.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3369/2018-06-21_AM-RL-XII_Dapagliflozin_Metformin_D-336_BAnz.pdf.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ertugliflozin/Sitagliptin vom 1. November 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 05.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3556/2018-11-01_AM-RL-XII_Ertugliflozin-Sitagliptin_D-361.pdf.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) in der Fassung vom 20. März 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 2 6. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2), in Kraft getreten am 1. Juli 2014; zuletzt geändert am 19. April 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 23. August 2018 B2); Inkrafttreten: 24. August 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 23.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1658/DMP-A-RL_2018-04-19_iK-2018-08-24.pdf.
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten; letzte Änderung in Kraft getreten am 04. November 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2017-11-04.pdf.
16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Februar 2018 - Saxagliptin/Metformin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-302/2018-02-01_Geltende-Fassung_Saxagliptin_Metformin_D-306.pdf.
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2013 / 23. Januar 2014 - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus, Kombination mit einem Sulfonylharnstoff) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-66/2014-01-23_Geltende-Fassung_Saxagliptin-Metformin_D-063.pdf.

18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2013 / 23. Januar 2014 - Vildagliptin/Metformin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-53/2014-01-23_Geltende-Fassung_Vildagliptin-Metformin_D-048.pdf.
19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2013 / 23. Januar 2014 / 21. Mai 2015 - Vildagliptin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-151/2015-05-21_Geltende-Fassung_Vildagliptin_D-049_D-145.pdf.
20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. September 2016 - Empagliflozin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-220/2016-09-01_Geltende-Fassung_Empagliflozin_D-214.pdf.
21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. September 2016 - Empagliflozin/Metformin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-221/2016-09-01_Geltende-Fassung_Empagliflozin-Metformin_D-215.pdf.
22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Dezember 2014 - Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, Kombination mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-121/2014-12-04_Geltende-Fassung_Insulin-degludec_nAWG_D-118.pdf.
23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Februar 2016 - Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit oralen Antidiabetika) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-182/2016-02-04_Geltende-Fassung_Insulin-degludec-Liraglutid_nAWG_D-179.pdf.
24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. September 2014 - Canagliflozin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-105/2014-09-04_Geltende-Fassung_Canagliflozin_D-101.pdf.

25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. Februar 2015 - Canagliflozin/Metformin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-129/2015-02-05_Geltende-Fassung_CanagliflozinMetformin_D-124.pdf.
26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. September 2013 / 23. Januar 2014 - Lixisenatid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 23.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-63/2014-01-23_Geltende-Fassung_Lixisenatid_D-061.pdf.
27. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Saxagliptin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-245/2016-12-15_Geltende-Fassung_Saxagliptin_D-243.pdf.
28. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Saxagliptin/Metformin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-246/2016-12-15_Geltende-Fassung_Saxagliptin-Metformin_nAWG_D-244.pdf.
29. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Sitagliptin/Metformin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-247/2016-12-15_Geltende-Fassung_Sitagliptin_Metformin_D-246.pdf.
30. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 / 19. April 2018 - Sitagliptin (gültig bis 1.10.2018) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-250/2018-04-19_Geltende-Fassung_Sitagliptin_D-245.pdf.
31. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Oktober 2015 - Insulin degludec/Liraglutid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-168/2015-10-15_Geltende-Fassung_Insulin-degludec_Liraglutid_D-165.pdf.
32. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. August

- 2018 - Insulin glargin/Lixisenatid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 25.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-353/2018-08-16_Geltende-Fassung_Insulin-glargin-Lixisenatid_D-346.pdf.
33. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juli 2015 - Dulaglutid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-157/2015-07-16_Geltende-Fassung_Dulaglutid_D-154.pdf.
34. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2013 / 23. Januar 2014 - Linagliptin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne Metformin) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-49/2014-01-23_Geltende-Fassung_Linagliptin_nAWG_D-047.pdf.
35. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Oktober 2014 - Insulin degludec [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-109/2014-10-16_Geltende-Fassung_Insulin-degludec_D-109.pdf.
36. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 16. Juli 2015 - Albiglutid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-140/2015-03-19_Geltende-Fassung_Albiglutid_D-132.pdf.
37. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. August 2015 - Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus, Patienten ab 1 Jahr) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-162/2015-08-20_Geltende-Fassung_Insulin-degludec_nAWG_D-158.pdf.
38. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Februar 2013 / 23. Januar 2014 - Linagliptin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-37/2014-01-23_Geltende-Fassung_Linagliptin_D-035.pdf.
39. **Gu J, Meng X, Guo Y, Wang L, Zheng H, Liu Y, et al.** The efficacy and safety of liraglutide added to metformin in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2016;6:32714.

40. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid; Rapid Report; Auftrag A17-09 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 24.10.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 530). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-09_Bewertung-der-Studie-LEADER-zu-Liraglutid_Rapid-Report_V1-0.pdf.
41. **Keshavarz K, Lotfi F, Sanati E, Salesi M, Hashemi-Meshkini A, Jafari M, et al.** Linagliptin versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 2017;25(1):23.
42. **Li D, Shi W, Wang T, Tang H.** SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(8):1972-1976.
43. **Li D, Yang JY, Wang T, Shen S, Tang H.** Risks of diabetic foot syndrome and amputation associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Metab* 2018;44(5):410-414.
44. **Liu FP, Dong JJ, Yang Q, Xue XZ, Ren ZF, Gan YZ, et al.** Glucagon-like peptide 1 receptor agonist therapy is more efficacious than insulin glargine for poorly controlled type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes* 2015;7(3):322-328.
45. **Liu W, Yang X, Huang J.** Efficacy and Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Fifteen Clinical Trials. *Int J Endocrinol* 2018;2018:8726046.
46. **Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, Longo M, Esposito K, et al.** Free and fixed-ratio combinations of basal insulin and GLP-1 receptor agonists versus basal insulin intensification in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(9):2309-2313.
47. **Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabout A, et al.** Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabet Med* 2015;32(12):1530-1540.
48. **Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, et al.** Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(4):e0125879.
49. **Men P, Li XT, Tang HL, Zhai SD.** Efficacy and safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(5):e0197321.
50. **Min SH, Yoon JH, Moon SJ, Hahn S, Cho YM.** Combination of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8(1):4466.
51. **Mishriky BM, Cummings DM, Powell JR, Sewell KA, Tanenberg RJ.** Comparing once-weekly semaglutide to incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2018 [Epub ahead of print].

52. **Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ.** The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;109(2):378-388.
53. **Mishriky BM, Tanenberg RJ, Sewell KA, Cummings DM.** Comparing SGLT-2 inhibitors to DPP-4 inhibitors as an add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2018;44(2):112-120.
54. **Monami M, Zannoni S, Pala L, Silverii A, Andreozzi F, Sesti G, et al.** Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on mortality and cardiovascular events: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2017;240:414-421.
55. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Type 2 diabetes in adults: management (last updated May 2017) [online]. London (GBR): 2015. [Zugriff: 23.10.2018]. (NICE guidelines; Band 28). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493>.
56. **Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA.** Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: A clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166(4):279-290.
57. **Qian D, Zhang T, Tan X, Zheng P, Liang Z, Xie J, et al.** Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(8):e0202563.
58. **Redmon B, Caccamo D, Flavin P, Michels R, O'Connor P, Roberts J, et al.** Diagnosis and management of type 2 diabetes mellitus in adults [online]. Bloomington (USA): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2014. [Zugriff: 23.10.2018]. URL: <http://www.icsi.org/asset/3rrm36/Diabetes.pdf>.
59. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2017. [Zugriff: 23.10.2018]. (SIGN publication; Band 154). URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign154.pdf>.
60. **Singh S, Wright EE, Jr., Kwan AY, Thompson JC, Syed IA, Korol EE, et al.** Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(2):228-238.
61. **Vos RC, Van Avendonk MJ, Jansen H, Goudswaard AN, Van den Donk M, Gorter K, et al.** Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(9):Cd006992. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006992.pub2/abstract>.
62. **Wang K, Zhang Y, Zhao C, Jiang M.** SGLT-2 inhibitors and DPP-4 inhibitors as second-line drugs in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Horm Metab Res* 2018;50(10):768-777.
63. **World Health Organization (WHO).** Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes

- mellitus [online]. WHO; 2018. [Zugriff: 24.10.2018]. URL: <https://www.who.int/diabetes/publications/guidelines-diabetes-medicines/en/>.
64. **Yang T, Lu M, Ma L, Zhou Y, Cui Y.** Efficacy and tolerability of canagliflozin as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(11):1325-1332.
 65. **Yang Y, Chen S, Pan H, Zou Y, Wang B, Wang G, et al.** Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(21):e6944.
 66. **Yoon JH, Min SH, Ahn CH, Cho YM, Hahn S.** Comparison of non-insulin antidiabetic agents as an add-on drug to insulin therapy in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8(1):4095.
 67. **Zaccardi F, Dhalwani NN, Dales J, Mani H, Khunti K, Davies MJ, et al.** Comparison of glucose-lowering agents after dual therapy failure in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(4):985-997.
 68. **Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, et al.** Association between use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors with all-cause mortality in patients with Type 2 Diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Jama* 2018;319(15):1580-1591.
 69. **Zhong X, Zhang T, Liu Y, Wei X, Zhang X, Qin Y, et al.** Effects of three injectable antidiabetic agents on glycaemic control, weight change and drop-out in type 2 diabetes suboptimally controlled with metformin and/or a sulfonylurea: A network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;109(3):451-460.
 70. **Zhuang XD, He X, Yang DY, Guo Y, He JG, Xiao HP, et al.** Comparative cardiovascular outcomes in the era of novel anti-diabetic agents: a comprehensive network meta-analysis of 166,371 participants from 170 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17(1):79.

Anhang

Abbildung 1: Network plot for all studies Zhuang XD et al., [70].

Figure 2. Network Plot for All Studies

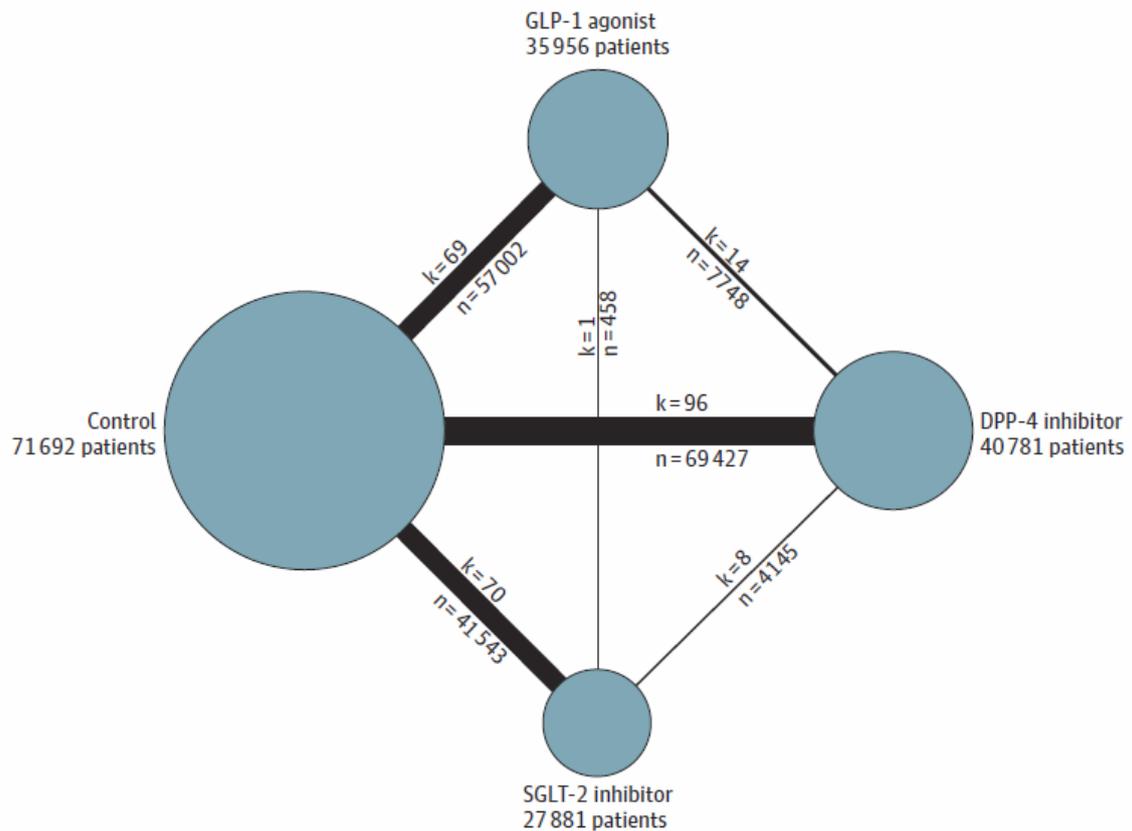


Abbildung 2: Network plot of treatment comparisons Zhuang XD et al., [70].

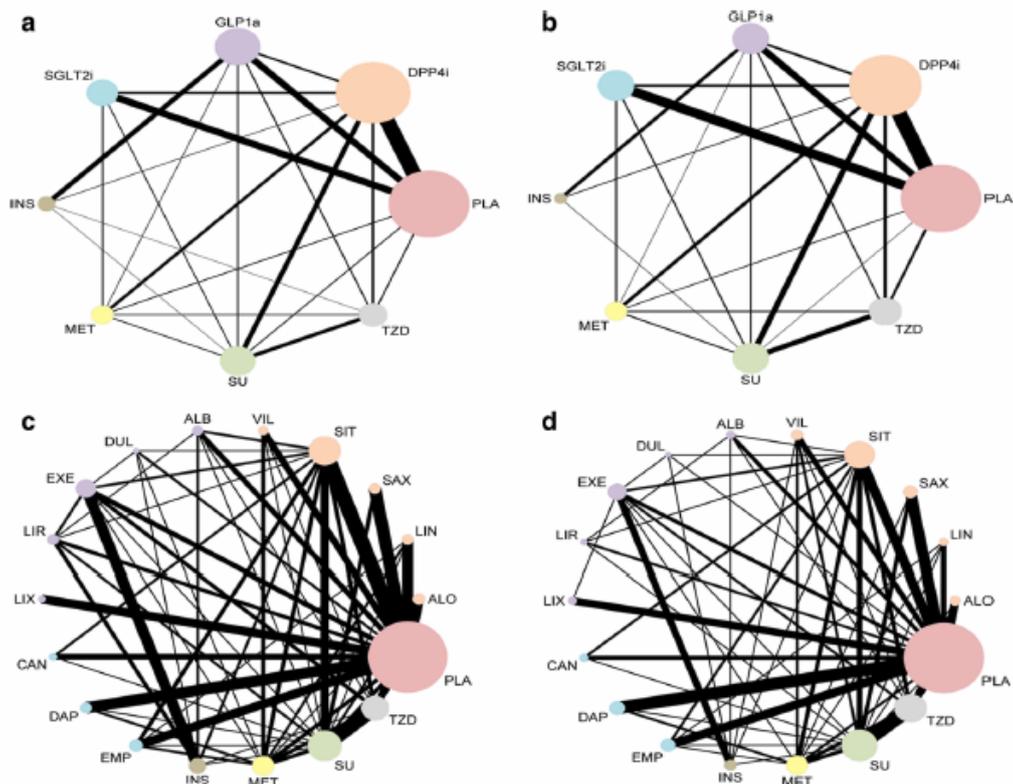


Fig. 1 Network plot of treatment comparisons for major adverse cardiovascular events (MACE) and all-cause mortality. **a** Categorized drugs comparisons for MACE; **b** Categorized drugs comparisons for all-cause mortality; **c** Individual drugs comparisons for MACE; **d** Individual drugs comparisons for all-cause mortality. The size of the nodes represents the number of trials that study the treatments. Direct comparison of treatments is linked with a line, the thickness of which represents the number of trials that assess the comparison. *SGLT2i* sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor(s), *GLP1a* glucagon-like peptide-1 receptor agonist(s), *DPP4i* dipeptidyl peptidase 4 inhibitor(s), *TZD* thiazolidinedione, *MET* metformin, *SU* sulfonylurea, *INS* insulin, *PLA* placebo, *VIL* vildagliptin, *EMP* empagliflozin, *LIX* lixisenatide, *ALO* alogliptin, *EXE* exenatide, *LIR* liraglutide, *CAN* canagliflozin, *DAP* dapagliflozin, *DUL* dulaglutide, *SIT* sitagliptin, *LIN* linagliptin, *ALB* albiglutide, *SAX* saxagliptin

	<p>Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren. (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen). (FI Forxiga, Stand 10/2017)</p>
<p>Dapagliflozin/Metformin A10BD15 z.B. Xigduo®</p>	<p>Xigduo ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird - in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird - bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden. <p>(FI Xigdua, Stand 09/2018)</p>
<p>Empagliflozin A10BX12 Jardiance®</p>	<p>Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet</p> <ul style="list-style-type: none"> - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes <p>Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. (FI Jardiance, Stand 05/2018)</p>
<p>Empagliflozin/Metformin¹ A10BD20 Synjardy®</p>	<p>Synjardy ist zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei Patienten, die unter ihrer maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend eingestellt sind - in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend eingestellt sind - bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. <p>Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. (EPAR Product Information Synjardy, Stand 06/2018)</p>
<p>Glinide</p>	<p><i>Verordnungseinschränkung Anlage III – AM-RL</i></p>
<p>Nateglinid A10BX03 Starlix®</p>	<p>Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können. (FI Starlix, Stand 05/2018)</p>
<p>Repaglinid A10BX02 z.B. Repaglinid AL®</p>	<p>Repaglinid ist indiziert bei Patienten mit Typ 2 Diabetes (NIDDM, nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus), wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Typ 2 Diabetes-Patienten in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert werden kann.</p>

	Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu reduzieren. (FI Repaglinid, Stand 02/2016)
Glitazone	<i>Verordnungsausschluss Anlage III – AM-RL</i>
Humaninsuline	
Insulin human A10A C01 z.B. Berlinsulin H 30/70	Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen. (FI Berlininsulin, Stand 06/2018)
Insulinanaloge	<i>Verordnungseinschränkung Anlage III – AM-RL</i>
Insuline schnell wirkend: Insulin lispro, Insulin aspart, Insulin glulisin A10AB01-06 z.B. NovoRapid 100 I.E./ml	NovoRapid wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. (FI Novorapid, Stand 04/2018)
Insuline lang wirkend: Insulin detemir, Insulin glargin ¹ , Insulin degludec A10AE01-06 z.B. Lantus 100 I.E./ml z.B. Tresiba	Insulin glargin: Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter. .Insulin glargin ist nicht das Insulin der Wahl für die Behandlung der diabetischen Ketoazidose. In diesen Fällen wird die intravenöse Gabe eines Normalinsulins empfohlen. (EPAR Product Information Lantus, Stand 07/2018) Insulin degludec: Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. (EPAR Product Information Tresiba, Stand 08/2018)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen