

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Dulaglutid
Diabetes mellitus Typ 2
(erneute Nutzenbewertung §13, neue
wissenschaftliche Erkenntnisse)**

Berlin, den 25. Mai 2020

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dulaglutid (erneute Nutzenbewertung §13, Diabetes mellitus Typ 2) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 909,

Auftrag: A20-09, Version 1.0, Stand: 29.04.2020:

https://www.iqwig.de/download/A20-09_Dulaglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2020-02-01-D-511:

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

Inhaltsverzeichnis

.....	4
TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und eingeschlossene Studien	5
Fragestellung A	5
Fragestellung B	6
Mortalität	6
Morbidität	6
Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	6
Unerwünschte Ereignisse (UE)	6
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE).....	7
Spezifische UE.....	7
Therapieabbruch aufgrund von UE	7
Fragestellung C	7
Fragestellung D	7
Mortalität	8
Morbidität	8
Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	9
Änderung HbA _{1c} -Wert	9
Änderung Körpergewicht.....	9
UE	9
SUE.....	9
Spezifische UE.....	9
gastrointestinale UE	9
Therapieabbruch aufgrund von UE	9
kardiovaskuläre Ereignisse	9
Allergien	10
Anstieg des Serumkreatininspiegels ≥ 30 %	10
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Fragestellungen A–C.....	10
Fragestellung D	10
Zusammenfassende Bewertung	10

Zusätzliche Fragestellung des pU (Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse) – Studie REWIND	11
Fazit	12
Literaturverzeichnis.....	12

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Dulaglutid (Trulicity®) ist zugelassen 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.

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.

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). 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).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und eingeschlossene Studien

Die Fragestellungen der Dossierbewertung von Dulaglutid und die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dulaglutid

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 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin + Metformin oder • Humaninsulin + Empagliflozin^c oder • Humaninsulin + Liraglutid^c oder • Humaninsulin^e
D	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	<ul style="list-style-type: none"> • Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin^c oder Liraglutid^c)

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

Fragestellung A

Von dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurden keine Daten vorgelegt (siehe auch Dossier pU, Modul 4A). [IQWiG Dossierbewertung, S.20]

Bezüglich des Verweises des pU auf die REWIND-Studie siehe unten (S. 11).

Fragestellung B

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: [IQWiG Dossierbewertung, S.22–41]

- 20 Patienten, die Dulaglutid + Metformin und
- 24 Patienten, die Liraglutid + Metformin erhielten.

Aus der offenen, randomisierten, parallelen, multizentrischen Studie AWARD-6 (Dulaglutid). 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.

In der Studie wurde auf Nichtunterlegenheit von Dulaglutid vs. Liraglutid bezüglich des HbA_{1c}-Wertes nach 26 Wochen getestet.

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).

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 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.

Relevante Endpunkte (Dulaglutid + Metformin vs. Liraglutid + Metformin)

Mortalität

- In beiden Studienarmen kein Todesfall.

Morbidität

- Keine vorliegenden Daten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Keine vorliegenden Daten.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

- 70,0 % vs. 50,0 %

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

- 0 % vs. 8,3 %; Relatives Risiko (RR) 0,24 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,01–4,69); p = 0,218

Spezifische UE

- In beiden Armen keine Pankreatitis.
- Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ($BZ \leq 70$ mg/dl oder < 54 mg/dl) sowie schwere Hypoglykämien: jeweils keine verwertbaren Daten.

Therapieabbruch aufgrund von UE

- 0 % vs. 12,5 %; RR 0,17 (95 % CI 0,01–3,11); p = 0,119

Fragestellung C

Von dem pU wurden keine Daten vorgelegt (siehe Dossier pU, Modul 4C). Bezüglich des Verweises des pU auf die REWIND-Studie siehe unten (S. 14). [IQWiG Dossierbewertung, S.42–44]

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.

Fragestellung D

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. IQWiG Dossierbewertung, S.44–63

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 „In Kombination mit Insulin, mit oder ohne orales Antidiabetikum“, für die der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen attestiert hatte (2;5).

Das IQWiG akzeptiert das Vorgehen des pU mit der Beschränkung auf die Studie AWARD-7.

Die AkdÄ stimmt dem ebenfalls zu, da

- a) in den Studien AWARD-4 und AWARD-7 unterschiedliche Kollektive untersucht wurden,
- b) unterschiedliche Strategien zum Einsatz kamen (HbA_{1c} -Ziele).

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).

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 Nachbeobachtung von vier Wochen). In der Lead-In-Phase wurden alle oralen Antidiabetika abgesetzt und die Insulingabe optimiert.

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} $< 7\%$.

Die Nichtunterlegenheit von Dulaglutid vs. Insulin glargin bezüglich des HbA_{1c}-wertes nach 26 Wochen wurde getestet.

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.

Aus Sicht der AkdÄ ist die Vorgehensweise des IQWiG zu akzeptieren, zumal sie auch der Vorgabe des G-BA entspricht. Bei der abschließenden Bewertung ist diese Eingrenzung allerdings zu berücksichtigen.

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 Auffassung der AkdÄ sinnvoll, da diesbezüglich in der Studie stratifiziert wurde.

Relevante Endpunkte (Dulaglutid + Insulin lispro vs. Insulin glargin + Insulin lispro)

Mortalität

- 1,6 % vs. 3,1 %; RR 0,50 (95 % CI 0,12–2,04); p = 0,324

Morbidität

Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium:

- 10,4 % vs. 13,9 %; RR 0,75 (95 % CI 0,43–1,29); p = 0,299

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Keine vorliegenden Daten.

Änderung HbA_{1c}-Wert

- –0,92 % vs. –0,87 %; Mittelwertdifferenz (MD) –0,05 (95 % CI –0,28 bis 0,17); p = keine Angabe

Änderung Körpergewicht

- –2,27 kg vs. +1,34 kg, MD –3,61 (95 % CI –4,67 bis –2,55); p < 0,001

UE

- 89,6 % vs. 82,5 %

SUE

- 21,4 % vs. 28,9 %; RR 0,74 (95 % CI 0,52–1,06); p = 0,098

Spezifische UE

nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien:

- 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

schwere Hypoglykämien:

- 0 % vs. 6,2 %; RR 0,04 (95 % CI 0,00–0,68); p < 0,001

gastrointestinale UE

Diarrhoe:

- 17,2 % vs. 7,2 %; RR 2,39 (95 % CI 1,32–4,30); p = 0,003

Übelkeit:

- 19,8 % vs. 4,6 %; RR 4,26 (95 % CI 2,12–8,53); p < 0,001

Erbrechen:

- 13,5 % vs. 4,6 %; RR 2,93 (95 % CI 1,41–6,05); p = 0,002

Therapieabbruch aufgrund von UE

- 11,5 % vs. 3,6 %; RR 3,32 (95 % CI 1,45–7,62); p = 0,002

weitere validierte Endpunkte

kardiovaskuläre Ereignisse

- 5,2 % vs. 6,7 %; RR 0,78 (95 % CI 0,35–1,73); p = 0,536

Allergien

- 2,6 % vs. 5,7 %; RR 0,46 (0,16–1,30); p = 0,131

Anstieg des Serumkreatininspiegels \geq 30 %

- 41,1 % vs. 46,9 %; RR 0,88 (95 % CI 0,70–1,10); p = 0,254

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellungen A–C

Die AkdÄ sieht wie das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an. [IQWiG Dossierbewertung, S.63–70]

Fragestellung D

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).

Schwere Hypoglykämien (inkl. Fremdhilfe notwendig) dürften allerdings wenig anfällig für eine Verzerrung durch die fehlende Verblindung sein, die Abbruchraten sind hoch, aber vergleichbar.

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:

- 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 UE (wenngleich die Häufung für letztere auf die ersten zwölf Wochen begrenzt war).

Zusammenfassende Bewertung

Die AkdÄ sieht in Übereinstimmung mit dem IQWiG für die Fragestellungen A–C keinen Zusatznutzen.

Für die Fragestellung D sieht die AkdÄ im Gegensatz zum IQWiG nur einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (Begründung siehe Seite 12–14).

Das IQWiG begrenzt in Übereinstimmung mit der AkdÄ seine Bewertung für die Indikation

1. auf Patienten, für die keine normnahe BZ-Einstellung angestrebt wird, sondern ein Nüchtern-BZ von < 154 mg/dl

sowie

2. auf die Kombination von Dulaglutid mit einem kurz wirkenden Insulin.

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.

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.

Eine wesentliche Änderung durch sogenannte. „neue Erkenntnisse“ ergibt sich somit gegenüber 2015 für die Bewertung von Dulaglutid nicht.

Zusätzliche Fragestellung des pU (Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse) – Studie REWIND

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). [IQWiG Dossierbewertung, S.138–171]

1. Nach Auffassung der AkdÄ sind die Daten der Studie REWIND im Gegensatz zur Auffassung des pU für die vorliegende 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.
2. Das IQWiG hält die Studie REWIND darüber hinaus aus mehreren Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung grundsätzlich für nicht verwertbar:
 - a) 56 % der Patienten hatten initial einen HbA_{1c}-Wert < 7,5 % und somit keine Indikation für eine Therapieeskalation.
 - 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.
 - 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.
 - d) Der systolische Blutdruck lag im Dulaglutid-Arm durchgehend unter dem im Kontroll-Arm. [IQWiG Dossierbewertung, S.154, Abb. 3]

- 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.
- 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.

Aus den vom IQWiG dargelegten Gründen sind die Ergebnisse auch nach Auffassung der AkdÄ nicht verwertbar – 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 Auffassung der AkdÄ nicht ausreichend belegt.

Fazit

Die AkdÄ sieht für die Fragestellungen A–C **keinen Zusatznutzen** für Dulaglutid gegenüber der ZVT.

Für die Fragestellung D sieht die AkdÄ für Dulaglutid **einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT.

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.