

IQWiG-Berichte – Nr. 268

**Albiglutid –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A14-36
Version: 1.0
Stand: 23.12.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Albiglutid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.10.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-36

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Andreas Barthel, Endokrinologikum Ruhr, Bochum

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Kerstin Staeck
- Dorothea Gechter
- Andreas Gerber-Grote
- Charlotte Guddat
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Volker Vervölgyi
- Min Zhou

Schlagwörter: Albiglutid, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

Keywords: Albiglutide, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	12
2.3 Fragestellung A: Albiglutid-Monotherapie	16
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A)	16
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A)	16
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A)	16
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung A).....	16
2.4 Fragestellung B: Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)	17
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B)	17
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien (Fragestellung B).....	17
2.4.1.2 Studiencharakteristika (Fragestellung B)	17
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B)	28
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung B)	28
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung B).....	30
2.4.2.3 Ergebnisse (Fragestellung B).....	30
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung B).....	36
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B)	37
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung B)	37
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung B)	39
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung B).....	41
2.5 Fragestellung C: Albiglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln	43
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)	43
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)	43

2.5.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung C)	43
2.5.4	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung C).....	43
2.6	Fragestellung D: Albiglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika).....	44
2.6.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung D)	44
2.6.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung D).....	44
2.6.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung D)	44
2.6.4	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung D).....	44
2.7	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	45
2.8	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	47
2.8.1	Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier	47
2.8.2	Kommentar zur Fragestellung A: Albiglutid-Monotherapie	49
2.8.3	Kommentar zur Fragestellung B: Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin).....	50
2.8.3.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)	50
2.8.3.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 B).....	50
2.8.3.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	50
2.8.3.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	51
2.8.3.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	54
2.8.3.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
2.8.3.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	64
2.8.3.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	64
2.8.3.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen.....	64
2.8.3.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	64
2.8.3.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	66
2.8.4	Kommentar zur Fragestellung C: Albiglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln.....	68
2.8.5	Kommentar zur Fragestellung D: Albiglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)	69
3	Kosten der Therapie	70
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	70

3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	70
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	70
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	71
	Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten	71
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	72
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	72
3.2.1	Behandlungsdauer	72
3.2.2	Verbrauch	72
3.2.3	Kosten.....	72
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	72
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	73
3.2.6	Versorgungsanteile	73
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	73
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	74
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	74
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	74
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	74
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	75
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	75
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	75
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	77
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	78
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	78
6	Literatur	80
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	82
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	86

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Albiglutid	5
Tabelle 3: Albiglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	11
Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Albiglutid	13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich, Albiglutid + Metformin vs. Glimpepid + Metformin.....	17
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimpepid + Metformin	18
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimpepid + Metformin	19
Tabelle 8: Studie HARMONY 3 - Bedingungen für Dosiserhöhung oder hyperglykämische Notfallmedikation	21
Tabelle 9: Studie HARMONY 3 – Übersicht Dosiserhöhung	25
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimpepid + Metformin.....	27
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimpepid + Metformin	28
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimpepid + Metformin.....	29
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimpepid + Metformin	30
Tabelle 14: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimpepid + Metformin.....	32
Tabelle 15: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – Albiglutid + Metformin vs. Glimpepid + Metformin.....	33
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Albiglutid + Metformin vs. Glimpepid + Metformin.....	38
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Albiglutid im Vergleich zu Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpepid)	39
Tabelle 18: Albiglutid + Metformin– Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ...	40
Tabelle 19: Albiglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	45
Tabelle 20: Fragestellungen des pU und der Dossierbewertung zu Albiglutid.....	47
Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU.....	71
Tabelle 22: Albiglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	76
Tabelle 23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	77

Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	78
Tabelle 25: Häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm)– RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	82
Tabelle 26: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm)– RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	84
Tabelle 27: Abbrüche aufgrund von UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin.....	85

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien in der Studie HARMONY 3 bis Woche 104.....	23
Abbildung 2: HbA1c-Wertveränderungen im Vergleich zum Ausgangswert bis Woche 104 in der Studie HARMONY 3	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMI	Body-Mass-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DPP-4-Inhibitor	Inhibitor der Dipeptidylpeptidase 4
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Glykohämoglobin
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	last observation carried forward
MACE	major adverse cardiac event
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PT	preferred term (bevorzugte Bezeichnung gemäß MedDRA)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse gemäß MedDRA)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Albiglutid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2014 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.8	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Albiglutid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2014 übermittelt.

Fragestellung

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

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.

Die Bewertung wird unterteilt nach 4 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Albiglutid

Fragestellung	Indikation ^a	Fragestellung des pU ^b	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	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	Modul A Monotherapie mit Albiglutid	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
B	Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn zusammen mit Diät und Bewegung dieses den Blutzucker nicht ausreichend senkt	Modul B Albiglutid + Metformin	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)</i>
C	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn zusammen mit Diät und Bewegung diese den Blutzucker nicht ausreichend senken	Modul C Albiglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)</i>
D	Kombination mit Insulin ^c (mit oder ohne orale Antidiabetika)	Modul D Albiglutid + Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika	Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)</i>
<p>a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA b: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU c: Gemäß Fachinformation ist nur die Kombination mit Basalinsulin, nicht aber mit anderen Arten der Insulintherapie zugelassen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Dabei werden für die Fragestellungen B bis D abweichend vom pU jeweils die gesamte Indikation und nicht nur bestimmte Kombinationen von Albiglutid innerhalb der jeweiligen Indikation betrachtet.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis direkt vergleichender randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen.

Ergebnisse

Fragestellung A: Albiglutid-Monotherapie

Für die Fragestellung A legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Albiglutid in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) nicht belegt.

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

In die Bewertung ging die Studie GLP 112753 (HARMONY 3, im Folgenden HARMONY 3 genannt) ein. In der Studie wird Albiglutid + Metformin mit Glimepirid + Metformin verglichen.

Bei der Studie HARMONY 3 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie mit einer Behandlungsphase von insgesamt 156 Wochen. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosierung von ≥ 1500 mg (oder maximal tolerierbarer Dosierung < 1500 mg / Tag) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Wert zur letzten Visite in der Run-in- / Stabilisierungsphase zwischen 7 % und 10 %).

Die Studie umfasste eine 2-wöchige Screeningphase, eine 4-wöchige Run-in- / Stabilisierungsphase, eine doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase von 156 Wochen sowie eine Nachbeobachtung von 8 Wochen. Eine Interimsanalyse war per Protokoll geplant, nachdem alle Patienten Woche 104 erreicht hatten.

Therapieregime und Glimepirid-Dosierung

Die Patienten erhielten in den für die Bewertung relevanten Armen als Studienbehandlungen nach der Randomisierung entweder:

- täglich Metformin (≥ 1500 mg) in bisheriger Dosierung + 1-mal wöchentlich 30 mg Albiglutid subkutan

oder

- täglich Metformin (≥ 1500 mg) in bisheriger Dosierung + täglich Glimepirid 2 mg

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich ein Placebo des jeweils anderen Arzneimittels. Bei Bedarf konnte ab Woche 4 nach Randomisierung jeweils eine maskierte Dosisanpassung von 30 mg auf 50 mg Albiglutid beziehungsweise von 2 mg auf 4 mg Glimepirid erfolgen. Die Kriterien für die Dosiserhöhung waren in beiden Behandlungsarmen identisch.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Studie HARMONY 3 wurde auf Studienebene wie auch für die meisten Endpunkte als niedrig eingestuft. Die Endpunkte schwere Hypoglykämien und symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl und ≤ 54 mg/dl) wurden abweichend vom pU aufgrund der Anwendung von Glimperid in der Studie HARMONY 3 als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Laut Zulassung von Glimperid sind eine niedrige Anfangsdosierung und eine schrittweise Erhöhung, in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung, bis zur maximalen Tagesdosis von 6 mg vorgesehen. Die oben beschriebene Anwendung von Glimperid in der Studie HARMONY 3 liegt zwar innerhalb der Vorgaben der Zulassung. Mit den in der Studie eingesetzten Dosierungen standen den Studienärzten die Dosierungen 1 mg, 3 mg, 5 mg und 6 mg jedoch nicht zur Verfügung. Dies hatte zur Folge, dass weder die niedrigste Anfangsdosis von 1 mg noch Titrationsschritte von 1 mg durchgeführt werden konnten. Dies kann Auswirkungen auf die Behandlungseffekte, insbesondere bei Hypoglykämien, haben. Bei der Betrachtung der zeitlichen Verläufe der Hypoglykämien und des HbA1c-Wertes zeigte sich eine deutliche Häufung der Hypoglykämien im Glimperidarm zu Studienbeginn und im weiteren Studienverlauf im Vergleich zu Albiglutid bei gleichzeitig nahezu identischem Rückgang des HbA1c-Wertes (bis ca. 24 Wochen). Im weiteren Verlauf zeigte sich sogar eine stärkere Senkung des HbA1c-Wertes durch Albiglutid. Daher ist zwar nicht anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen den hypoglykämischen Ereignissen beider Studienarme allein durch die beschriebene Glimperid-Anwendung erklärt werden können. Dennoch ist ein Einfluss auf die Ergebnisse nicht auszuschließen. Daher wurde für die Endpunkte zu Hypoglykämien in der Studie HARMONY 3 von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Generelle Anmerkung zur Darstellung der Ergebnisse und Auswertungsarten

Für die in der Bewertung eingeschlossenen Endpunkte lagen teilweise Auswertungen zu mehreren Zeiträumen (alle Patienten haben mindestens Woche 104 erreicht, gesamter Beobachtungszeitraum von 164 Wochen) vor. Für die vorliegende Bewertung wurde für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum herangezogen, sodass für die meisten Endpunkte abweichend zu den dargestellten Ergebnissen im Dossier des pU, Auswertungen zum Zeitpunkt 164 Wochen in die Bewertung eingingen.

Mortalität

Bei den Todesfällen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimperid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt.

Morbidität

- Schlaganfälle (alle, adjudiziert) und Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert)

Bei den Schlaganfällen zeigte sich für beide Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin im

Vergleich zu Glimperid + Metformin ist daher für die beiden Endpunkte zu Schlaganfällen nicht belegt.

- kardiale Morbidität

Für den Endpunkt kardiale Morbidität ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimperid + Metformin ist für die kardiale Morbidität nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie HARMONY 3 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

- SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimperid + Metformin ist damit nicht belegt.

- schwere Hypoglykämien

Bei schweren Hypoglykämien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimperid + Metformin ist damit nicht belegt.

- bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl und Blutzucker ≤ 54 mg/dl)

Unter Albiglutid + Metformin traten statistisch signifikant weniger symptomatische Hypoglykämien auf (sowohl bestätigt durch einen Blutzucker von ≤ 70 mg/dl als auch durch einen Blutzucker von ≤ 54 mg/dl) als unter Glimperid + Metformin.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für den Endpunkt der symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl und ≤ 54 mg/dl) insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimperid + Metformin.

- Reaktionen an der Injektionsstelle

Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die bis Woche 164 mindestens eine Reaktion an der Injektionsstelle erlitten hatten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Albiglutid + Metformin.

Da die Patienten im Vergleichsarm Placeboinjektionen erhalten haben, stellen die vorliegenden Ergebnisse den substanzspezifischen Unterschied – Injektion mit Albiglutid versus Injektion mit Placebo – dar. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die zweckmäßige

Vergleichstherapie Glimperid oral angewendet wird. Damit ist aufgrund der Darreichungsform davon auszugehen, dass unter der Anwendung von Glimperid gar keine Ereignisse für diesen Endpunkt auftreten können. Somit ist der beobachtete Effekt (substanzspezifischer Unterschied) hinsichtlich Reaktionen an der Injektionsstelle bezogen auf die vorliegende Fragestellung (Bewertung der substanzspezifischen Effekte plus des Schadens durch die Injektion selbst) unterschätzt. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist dies jedoch ohne Konsequenz, da die Größe des Effekts bereits zum für die Endpunktkategorie der nicht schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen höchsten Ausmaß (beträchtlich) führt.

Fragestellung C: Albiglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln

Für die Fragestellung C legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Albiglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin + Humaninsulin) nicht belegt.

Fragestellung D: Albiglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

Für die Fragestellung D legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Albiglutid + Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin + Humaninsulin) nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung A: Albiglutid-Monotherapie

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

Fragestellungen B: Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)

In der Gesamtschau verbleiben ein positiver Effekt und ein negativer Effekt, jeweils in der gleichen Endpunktkategorie (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen). Ein positiver Effekt zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für bestätigte, symptomatische Hypoglykämien mit einem Anhaltspunkt für

einen geringeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich). Ein negativer Effekt liegt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkung für Reaktionen an der Injektionsstelle mit einem Hinweis auf einen größeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich) vor. Für Nebenwirkungen liegen somit widerstrebende Aussagen vor. Obwohl hier jeweils Effekte gleichen Ausmaßes gegenüberstehen, kann der Nachteil bei den Reaktionen an der Injektionsstelle in der Abwägung den Vorteil bei den bestätigten, symptomatischen Hypoglykämien nicht vollständig aufheben. Dennoch führt er zu einer Abschwächung des Ausmaßes, sodass sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin ergibt.

Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen liegen keine ausreichenden Daten vor. Dies führt zu einer zusätzlichen Unsicherheit.

Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Albiglutid + Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Darüber hinaus ist für die Zweifachkombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln als Metformin und Insulin der Zusatznutzen nicht belegt. Der pU legt für andere Kombinationen keine Daten vor.

Fragestellung C: Albiglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Albiglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin + Humaninsulin). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

Fragestellung D: Albiglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Albiglutid in der Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin + Humaninsulin). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

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

Tabelle 3: Albiglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	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	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Albiglutid + Metformin Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin), wenn zusammen mit Diät und Bewegung dieses den Blutzucker nicht ausreichend senkt	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid^{a)}) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: gering Zusatznutzen nicht belegt
C	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn zusammen mit Diät und Bewegung diese den Blutzucker nicht ausreichend senken	Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)	Zusatznutzen nicht belegt
D	Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)	Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Der pU wählt keine Alternative aus, legt aber eine Studie gegenüber Glimepirid vor. Damit entspricht Glimepirid der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist fett dargestellt. pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

2.2 Fragestellung

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

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.

Die Bewertung wird unterteilt nach 4 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Albiglutid

Fragestellung	Indikation ^a	Fragestellung des pU ^b	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	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	Modul A Monotherapie mit Albiglutid	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
B	Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn zusammen mit Diät und Bewegung dieses den Blutzucker nicht ausreichend senkt	Modul B Albiglutid + Metformin	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)</i>
C	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn zusammen mit Diät und Bewegung diese den Blutzucker nicht ausreichend senken	Modul C Albiglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)</i>
D	Kombination mit Insulin ^c (mit oder ohne orale Antidiabetika)	Modul D Albiglutid + Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika	Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)</i>
<p>a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA b: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU c: Gemäß Fachinformation ist nur die Kombination mit Basalinsulin, nicht aber mit anderen Arten der Insulintherapie zugelassen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Die vom pU betrachteten Fragestellungen in den Modulen B bis D decken jeweils nur Teile des zugelassenen Anwendungsgebiets von Albiglutid ab:

- In Fragestellung B sind neben der Kombination mit Metformin ebenfalls Kombinationen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln möglich (z. B. Sulfonylharnstoffe oder DPP-4-Inhibitoren).
- In Fragestellung C sind neben der Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff ebenfalls Kombinationen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln möglich (z. B. DPP-4-Inhibitoren).

- In Fragestellung D sind neben der Kombination mit Insulin glargin auch Kombinationen mit anderen Insulintypen (Basalinsulin) möglich.

Der pU orientiert seine Fragestellungen hinsichtlich der Interventionen an seinen Zulassungsstudien und thematisiert die Abweichungen zur Fragestellung nicht (siehe Abschnitt 2.8.1).

Die vorliegende Dossierbewertung umfasst jeweils die vollständigen Fragestellungen, die alle möglichen Kombinationen einschließt.

Fragestellung A: Albiglutid Monotherapie

Die Nutzenbewertung für die Albiglutid-Monotherapie erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). Der pU gibt an, der Festlegung des G-BA zu folgen, wählt jedoch keinen spezifischen Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Fragestellungen B: Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)

Für die Zweifachkombination von Albiglutid mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgelegt mit dem Hinweis, dass Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen ist, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist. Der pU gibt an, für die Kombination von Albiglutid und Metformin der Festlegung des G-BA zu folgen, wählt jedoch keinen spezifischen Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Für Kombinationen von Albiglutid mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin oder Metformin) benennt der pU keine zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fragestellung C: Albiglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln

Für Fragestellung C hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin festgelegt mit dem Hinweis, dass eine Therapie nur mit Humaninsulin erfolgen soll, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist. Der pU benennt Humaninsulin + Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Er argumentiert zwar in Modul 3 C, Abschnitt 3.1, dass Insulinaloga ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kämen. Dies bleibt jedoch ohne Konsequenz, da er an seiner Wahl, Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, festhält und auch in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.1 und 4.2.2) ausschließlich nach Studien recherchiert, in denen Humaninsulin + Metformin als Vergleichstherapie eingesetzt wurde. Für weitere Kombinationen von Albiglutid mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Sulfonylharnstoff) benennt der pU keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Fragestellung D: Albiglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

Für Fragestellung D hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin festgelegt mit dem Hinweis, dass eine Therapie nur mit Humaninsulin erfolgen soll, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist. Der pU benennt Humaninsulin + Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Er argumentiert zwar in Modul 3 D, Abschnitt 3.1, dass Insulinanaloga ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kämen. Dies bleibt jedoch ohne Konsequenz, da er an seiner Wahl, Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, festhält und auch in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.1 und 4.2.2) ausschließlich nach Studien recherchiert, in denen Humaninsulin + Metformin als Vergleichstherapie eingesetzt wurde. Für die Kombination von Albiglutid mit anderen Insulinen (außer Insulin glargin) benennt der pU keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Zusammenfassung

Zusammenfassend wird die Bewertung von Albiglutid in den verschiedenen dargestellten Fragestellungen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis direkt vergleichender randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen.

2.3 Fragestellung A: Albiglutid-Monotherapie

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Studienliste zu Albiglutid (bis zum 18.07.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Albiglutid (letzte Suche am 21.07.2014)
- Suche in Studienregistern zu Albiglutid (letzte Suche am 31.07.2014)

Der pU identifiziert keine relevante Studie für einen Vergleich von Albiglutid in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A)

Für die Fragestellung A legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Albiglutid in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A)

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

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung A)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seinem Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Albiglutid in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) ermitteln lässt.

2.4 Fragestellung B: Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Studienliste zu Albiglutid (bis zum 18.07.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Albiglutid (letzte Suche am 21.07.2014)
- Suche in Studienregistern zu Albiglutid (letzte Suche am 31.07.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Albiglutid (letzte Suche am 17.10.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien (Fragestellung B)

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle 5 aufgeführte Studie HARMONY 3 eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich, Albiglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
HARMONY 3	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Albiglutid + Metformin stimmt mit demjenigen des pU überein. Er beinhaltet die Studie GLP 112753 (HARMONY 3, im Folgenden HARMONY 3 genannt). In der Studie wird Albiglutid + Metformin mit Glimepirid + Metformin verglichen.

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.4.1.2 Studiencharakteristika (Fragestellung B)

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
HARMONY 3	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle unter Metformin-behandlung	Albiglutid + Metformin (N = 315) Glimepirid + Metformin (N = 317) Sitagliptin + Metformin (N = 313) ^b Placebo + Metformin (N = 104) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: ca. 2 Wochen ▪ Run-in / Stabilisation: 4 Wochen ▪ Behandlungsphase: insgesamt 156 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 8 Wochen 	289 Zentren in 10 Ländern: Deutschland, Hongkong, Mexiko, Peru, Philippinen, Russland, Spanien, Südafrika, USA, Vereinigtes Königreich 02/2009-03/2013	primärer Endpunkt: Veränderung des HbA1c-Wertes nach 104 Wochen Behandlung; sekundäre Endpunkte: Hypoglykämien, kardiovaskuläre Morbidität, Nebenwirkungen
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>HbA1c: Glykohämoglobin; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Albiglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie	Albiglutid + Metformin	Glimepirid + Metformin
HARMONY 3	Metformin (≥ 1500 mg) in bisheriger Dosierung, täglich + Albiglutid, 30 mg subkutan, 1-mal wöchentlich (bei Bedarf maskierte Dosisanpassung auf 50 mg ab Woche 4 nach Randomisierung) + Sitagliptin Placebo, täglich + Glimepirid Placebo, täglich	Metformin (≥ 1500 mg) in bisheriger Dosierung, täglich + Glimepirid 2 mg, täglich (bei Bedarf maskierte Dosisanpassung auf 4 mg ab Woche 4 nach Randomisierung) + Sitagliptin Placebo, täglich + Albiglutid Placebo, subkutan, 1-mal wöchentlich
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorbehandlung: Vorbehandlung mindestens 12 Wochen vor dem Screening mit Metformin ≥ 1500 mg/Tag (oder maximal tolerierbarer Dosierung < 1500 mg/Tag für mindestens 8 Wochen vor der Randomisierung) in stabiler Dosierung für mindestens 8 Wochen. ▪ Bedarfsmedikation: Eine hyperglykämische Notfallmedikation (Dosiserhöhung der Studienmedikation oder Zugabe von sogenannter Notfallmedikation nach Wahl des Prüfarztes [andere Antidiabetika; außer anderen GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie Exenatid oder Liraglutid sowie DPP-4-Inhibitor Sitagliptin] zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie) war innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. ▪ verbotene Begleitmedikation: <ul style="list-style-type: none"> ▫ antidiabetische Medikation, außer Metformin und der Studienmedikation ▫ orale oder systemisch injizierte Kortikosteroide (Einzeldosen orale Kortikosteroide oder mehrfache Dosen bis zu 2 Tage waren erlaubt) ▫ antiretrovirale Medikamente ▫ verschreibungspflichtige oder rezeptfreie Medikamente zur Gewichtsreduktion 	
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Studiendesign

Bei der Studie HARMONY 3 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie mit einer Behandlungsphase von insgesamt 156 Wochen. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosierung von ≥ 1500 mg (oder maximal tolerierbarer Dosierung < 1500 mg / Tag) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (Glykohämoglobin[HbA1c]-Wert zur letzten Visite in der Run-in- / Stabilisierungsphase zwischen 7 % und 10 %). Alle Patienten sollten vor dem Screening Metformin für mindestens 12 Wochen und mindestens 8 Wochen in stabiler Dosierung erhalten haben. Die Studie umfasste eine 2-wöchige Screeningphase, eine 4-wöchige Run-in- / Stabilisierungsphase, eine doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase von 156 Wochen sowie eine Nachbeobachtung von 8 Wochen. Eine Interimsanalyse war per Protokoll geplant nachdem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten.

Es wurden insgesamt 1049 Patienten im Verhältnis 3:3:3:1 in die 4 Behandlungsarme Albiglutid + Metformin, Glimepirid + Metformin, Sitagliptin + Metformin und Placebo + Metformin randomisiert. Es erfolgte eine Stratifizierung nach HbA1c-Wert (< 8,0 % versus \geq 8,0 %), Myokardinfarkt in der Anamnese (ja versus nein) und Alter (< 65 versus \geq 65 Jahre). In die beiden für die vorliegende Bewertung relevanten Studienarmen wurden 315 Patienten in den Albiglutidarm und 317 Patienten in den Glimepiridarm randomisiert. Von den randomisierten Patienten erhielten 302 Patienten im Albiglutidarm und 307 Patienten im Glimepiridarm tatsächlich die geplante Behandlung (Safety-Population).

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 104 Wochen Behandlung.

Auswertungszeitpunkte

Im Dossier präsentiert der pU in Abschnitt 4.3.1.3 in Modul 4 B ausschließlich Auswertungen, in die Ereignisse bis zu dem Zeitpunkt einfließen, an dem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten. Insgesamt umfasste die Studie, wie beschrieben, einen Behandlungszeitraum von 156 Wochen sowie einen Nachbeobachtungszeitraum von 56 Tagen, sodass die Gesamtdauer der Beobachtungszeit 164 Wochen betrug. Für die vorliegende Bewertung wurde für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum herangezogen, sodass für die meisten Endpunkte abweichend zu den dargestellten Ergebnissen im Dossier des pU, Auswertungen zum Zeitpunkt 164 Wochen in die Bewertung eingingen.

Therapieregime

Die Patienten erhielten in den für die Bewertung relevanten Armen als Studienbehandlungen nach der Randomisierung entweder:

- täglich Metformin (\geq 1500 mg) in bisheriger Dosierung + 1-mal wöchentlich 30 mg Albiglutid subkutan + täglich Sitagliptin Placebo + täglich Glimepirid Placebo

oder

- täglich Metformin (\geq 1500 mg) in bisheriger Dosierung + täglich Glimepirid 2 mg + täglich Sitagliptin Placebo + 1-mal wöchentlich Albiglutid Placebo subkutan

Bei Bedarf konnte ab Woche 4 nach Randomisierung jeweils eine maskierte Dosisanpassung von 30 mg auf 50 mg Albiglutid beziehungsweise von 2 mg auf 4 mg Glimepirid erfolgen. Die Kriterien für die Dosiserhöhung waren in beiden Studienarmen identisch. Eine hyperglykämische Notfallmedikation nach Wahl des Prüfarztes (andere Antidiabetika, außer anderen GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie Exenatid oder Liraglutid sowie DPP-4-Inhibitor Sitagliptin) zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie war in den Studienarmen innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. Patienten, welche eine Dosiserhöhung der Studienmedikation erhalten hatten, mussten diese höhere Dosis für mindestens 4 Wochen erhalten haben, bevor ihnen eine hyperglykämische Notfallmedikation

verabreicht werden konnte. Die Kriterien für die die Dosiserhöhung der Studienmedikation beziehungsweise die Verabreichung einer hyperglykämischen Notfallmedikation in der Studie HARMONY 3 sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8: Studie HARMONY 3 - Bedingungen für Dosiserhöhung oder hyperglykämische Notfallmedikation

Zeit seit Beginn der Behandlung	Dosiserhöhung der Studienmedikation	hyperglykämische Notfallmedikation
≥ Tag 1 und < Woche 2	keine Dosiserhöhung	keine Notfallmedikation
≥ Woche 2 und < Woche 4	keine Dosiserhöhung	ein einziger Nüchternblutzucker-Wert ≥ 280 mg/dl
Woche 4	ein einziger Nüchternblutzucker-Wert ≥ 250 mg/dl und HbA1c-Wert seit Studienbeginn unverändert oder gestiegen	ein einziger Nüchternblutzucker-Wert ≥ 280 mg/dl
> Woche 4 und < Woche 12	Ein einziger Nüchternblutzucker-Wert ≥ 250 mg/dl und HbA1c-Wert seit Studienbeginn unverändert oder gestiegen.	ein einziger Nüchternblutzucker-Wert ≥ 250 mg/dl und vorangegangene Dosiserhöhung für ≥ 4 Wochen
≥ Woche 12 und < Woche 24	HbA1c-Wert ≥ 7,5 % und seit Studienbeginn Verringerung um ≤ 0,5 %	HbA1c-Wert ≥ 8,5 % und seit Studienbeginn Verringerung um ≤ 0,5 % und vorangegangene Dosiserhöhung für ≥ 4 Wochen
≥ Woche 24 und < Woche 104	HbA1c-Wert ≥ 7,5 %	HbA1c-Wert ≥ 8,5% und vorangegangene Dosistitration für ≥ 4 Wochen
≥ Woche 104 und < Woche 143	HbA1c-Wert ≥ 7,5 %	HbA1c-Wert ≥ 8,5% und vorangegangene Dosiserhöhung für ≥ 4 Wochen
≥ Woche 143 und < Woche 156	keine Dosiserhöhung	HbA1c-Wert ≥ 8,5 % und vorangegangene Dosiserhöhung für ≥ 4 Wochen

Glimepirid-Dosierung

Wie zuvor beschrieben betrug die Anfangsdosis von Glimepirid 2 mg täglich und konnte ab Woche 4 Post-Randomisierung einmalig maskiert auf eine Dosis von 4 mg erhöht werden. Gemäß der Fachinformation von Glimepirid wird bei Patienten, bei denen mit der maximalen Tagesdosis von Metformin allein eine ausreichende Stoffwechseleinstellung nicht erzielt werden kann, die Behandlung mit einer niedrigen Dosierung begonnen, die dann in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise bis zur maximalen Tagesdosis von 6 mg erhöht wird [3]. De facto standen den Studienärzten die Dosierungen 1 mg, 3 mg, 5 mg und 6 mg nicht zur Verfügung. Weder konnten die eingeschlossenen Patienten somit mit der niedrigsten Anfangsdosis von 1 mg starten noch konnten Titrations-schritte von 1 mg durchgeführt werden. Ebenso konnte keine Erhöhung der Dosierung auf die zugelassene maximale Dosierung von bis zu 6 mg täglich erfolgen. Statt einer schrittweisen Titration im 1- bis 2-Wochen-Intervall konnte lediglich eine einmalige Dosiserhöhung um

2 mg durchgeführt werden. Durch das Studiendesign war daher eine individuell optimierte Behandlung unter Ausschöpfung der Möglichkeiten einer zulassungskonformen Anwendung von Glimepirid nicht möglich. Insgesamt ist jedoch mit dem Einsatz einer 2- und 4-mg-Dosierung ein zulassungskonformer Einsatz von Glimepirid in der Studie HARMONY 3 erfolgt. Die Unsicherheiten, die sich im Hinblick auf die vermutlich für zumindest einen Teil der Patienten zu hohe Anfangsdosierung und durch die Einschränkungen der Titrationsmöglichkeiten in der Studie ergeben, werden im Folgenden erläutert.

Aus dem Therapieregime der Studie HARMONY 3 ist ersichtlich, dass im Albiglutidarm, im Gegensatz zum Glimepiridarm, die vorgesehene Dosiserhöhung des Wirkstoffs alle Dosierungen der Zulassung widerspiegelt [3,4]. Es ist nicht sicher, ob die in der Studie beobachteten Effekte allein auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind oder ob die Restriktionen zum Einsatz von Glimepirid einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Um dies zu beurteilen, ist eine Betrachtung der zeitlichen Verläufe der Hypoglykämien und der HbA1c-Werte erforderlich.

Den zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien stellt der pU im Dossier nur für die Operationalisierung nicht schwerer, symptomatischer Hypoglykämien und lediglich bis zum Zeitpunkt Woche 104 dar. Diese Operationalisierung wurde nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen. Für die relevanten Operationalisierungen der vorliegenden Bewertung (z. B. symptomatische Hypoglykämien [Blutzucker ≤ 70 mg/dl und ≤ 54 mg/dl]) stellt der pU im Dossier lediglich die Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit Ereignissen, jedoch keine zeitlichen Verläufe dar.

Abbildung 1 zeigt den zeitlichen Verlauf der nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien (auf Basis der Ereignisse) in der Studie HARMONY 3 bis Woche 104.

Abbildung 2 zeigt die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert bis Woche 104 in der Studie HARMONY 3. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt.

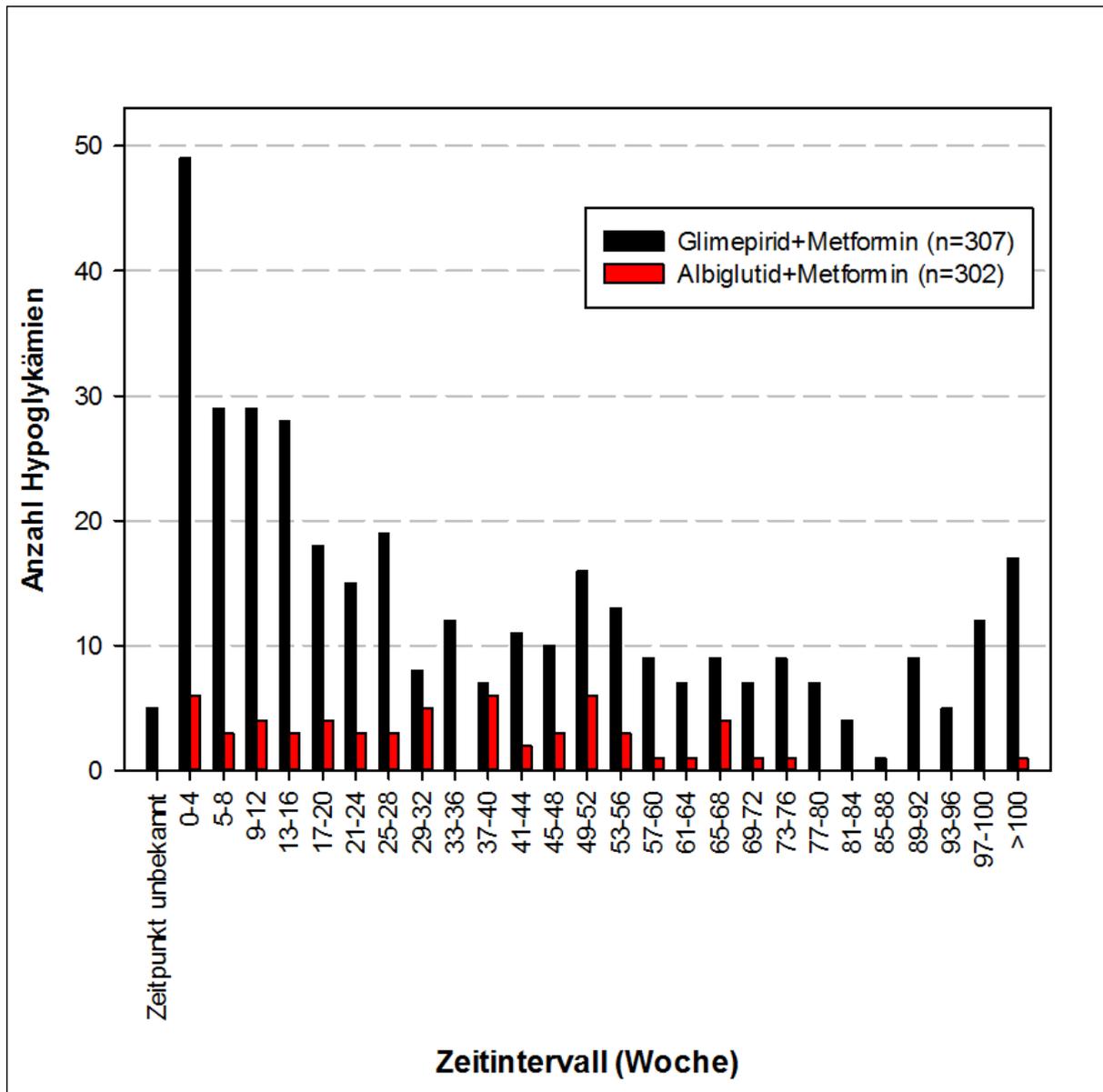
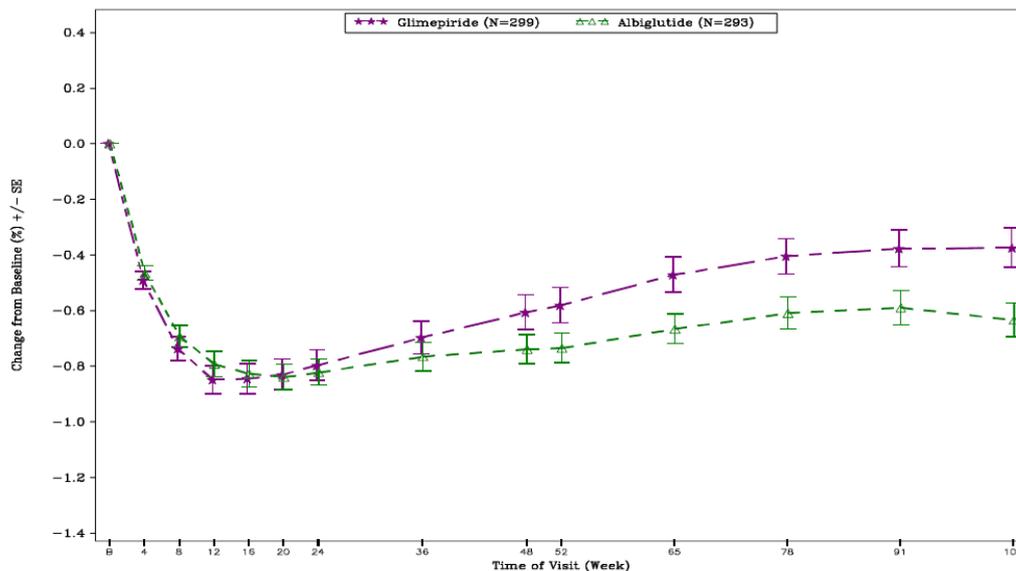


Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf der nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien in der Studie HARMONY 3 bis Woche 104



HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin A1c; LOCF = last observation carried forward

Abbildung 2: HbA1c-Wertveränderungen im Vergleich zum Ausgangswert bis Woche 104 in der Studie HARMONY 3

Es zeigt sich für die dargestellte Operationalisierung eine deutliche Häufung der Hypoglykämien im Glimepiridarm zu Studienbeginn, auch im Vergleich zu Albiglutid. Auch über den gesamten weiteren Studienverlauf zeigt sich - auf niedrigerem Niveau – eine höhere Anzahl von Hypoglykämien im Glimepiridarm als im Albiglutidarm.

Gleichzeitig zeigt sich im zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte bis ca. Woche 24 ein nahezu identischer Rückgang vom Ausgangswert in beiden relevanten Studienarmen (Albiglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin). Ab Woche 24 zeigt sich sogar eine stärkere Senkung des HbA1c-Wertes durch Albiglutid. Dennoch traten auch nach Woche 24 im Albiglutidarm deutlich weniger Hypoglykämien auf.

Ob ein vergleichbarer Verlauf der Hypoglykämien auch unter einer Glimepirid-Anwendung, die die Möglichkeiten der Zulassung ausschöpft (Startdosierung von 1 mg statt 2 mg, schrittweise Dosisanpassung), entstanden wäre, ist unklar. Es erscheint fraglich, ob eine Dosiserhöhung um 2 mg anstelle einer möglichen schrittweisen Titration in 1-mg-Schritten für alle Patienten geeignet war. So kann das Fehlen der 1-mg-Dosierung, der 3-mg-Dosierung sowie (mit Einschränkung) der Dosierung von mehr als 4 mg individuell sowohl zu einer Über- als auch zu einer Unterdosierung führen. Es ist nicht auszuschließen, dass eine Dosis von 1 mg, 3 mg oder 5 mg für einen Teil der Patienten die erforderliche Dosis für eine adäquate Blutzuckerkontrolle dargestellt hätte.

Es kann daher nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass die deutliche Häufung von Hypoglykämien im Glimepiridarm zu Beginn zumindest teilweise in einem Zusammenhang mit der vermutlich für einen Teil der Patienten zu hohen fixen Anfangsdosis von 2 mg

Glimepirid steht. Ebenso wenig kann ein Zusammenhang zwischen der Therapieintensivierung in Form einer einmaligen Dosiserhöhung um gleich 2 Dosisschritte (von 2 mg auf 4 mg) und den im zeitlichen Verlauf aufgetretenen Hypoglykämien im Glimepiridarm ausgeschlossen werden. Insgesamt haben 56 % der Patienten im Albiglutidarm und 57 % der Patienten im Glimepiridarm im Verlauf der Studie eine Dosiserhöhung erhalten (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Studie HARMONY 3 – Übersicht Dosiserhöhung

	Albiglutid + Metformin N = 302	Glimepirid + Metformin N = 307
Anzahl Patienten ohne Dosiserhöhung (%)	133 (44,0)	132 (43,0)
Anzahl Patienten mit Dosiserhöhung (%)	169 (56,0)	175 (57,0)
Zeit bis zur Dosiserhöhung (Wochen) MW (Min, Max)	41,9 (13, 134)	41,6 (6, 142)
Anzahl Patienten mit Dosiserhöhung je Zeitintervall (%)		
≥ Woche 4 und < Woche 12	0	0
≥ Woche 12 und < Woche 24	58 (19,2)	58 (18,9)
≥ Woche 24 und < Woche 104	101 (33,4)	103 (33,6)
≥ Woche 104 und < Woche 143	10 (3,3)	10 (3,3)
a: Für Patienten mit Dosiserhöhung Zeit von der ersten Dosis bis zur Dosiserhöhung. Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten		

Andererseits ist auch nicht anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen den hypoglykämischen Ereignissen beider Studienarme bei gleichzeitig besserer Blutzuckerkontrolle unter Albiglutid (ab Woche 24) allein durch die beschriebene Glimepirid-Anwendung erklärt werden können.

In der Gesamtschau ist die Bewertung der Hypoglykämien in der Studie HARMONY 3 durch die zuvor dargestellten Aspekte mit einer Unsicherheit behaftet. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die weiteren Endpunkte wie kardiale Ereignisse und Schlaganfälle von dem straffen Glimepirid-Einsatz maßgeblich beeinflusst wurden. Im Glimepiridarm sind diese Ereignisse erst ab Woche 17 und nicht im zeitlichen Zusammentreffen mit einer Dosiserhöhung aufgetreten. Zudem sind bestimmte spezifische UE-Endpunkte wie Reaktionen an der Injektionsstelle ganz offensichtlich nicht durch das Glimepirid-Therapieregime beeinflusst. Die zusätzliche Unsicherheit wird daher ausschließlich für die Hypoglykämie-Endpunkte so schwer gewichtet, dass diese Endpunkte als potenziell hoch verzerrt betrachtet werden (siehe Abschnitt 2.8.3.2.4.2).

Konsequenzen für den Studieneinschluss und die Bewertung

Insgesamt erfolgte der Einsatz von Glimepirid – mit den dargestellten Einschränkungen – in der Studie HARMONY 3 im Rahmen der Zulassung. Die Studie HARMONY 3 wird als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) betrachtet.

Unsicherheiten ergeben sich vor allem aus der fixen, vermutlich für zumindest einen Teil der Patienten zu hohen Anfangsdosis und der Therapieintensivierung in Form einer einmaligen Dosiserhöhung um gleich 2 Dosissschritte (von 2 mg auf 4 mg) im Glimepiridarm.

Die beschriebenen Unsicherheiten führen zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit für die Bewertung der Hypoglykämien in der Studie HARMONY 3.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimpepid + Metformin

Studie Charakteristika Kategorie	Albiglutid + Metformin N = 315 ^a	Glimpepid + Metformin N = 317 ^a
HARMONY 3		
Alter [Jahre] MW (SD)	54 (10)	54 (10)
Geschlecht: [w / m], %	55 / 45	49 ^b / 51 ^b
Körpergewicht (kg): MW (SD)	89,6 (18,4)	91,7 (20,4)
BMI (kg/m ²): MW (SD)	32,7 (5,6)	32,5 (5,5)
Diabetesdauer [Jahre]: MW (SD) ^c	6,0 (4,3)	6,0 (4,7)
HbA1c-Wert [%]: MW (SD)	8,1 (0,8)	8,1 (0,8)
HbA1c-Wert, n (%)		
< 8,0%	158 (52,3)	146 (47,6)
≥ 8,0%	144 (47,7)	161 (52,4)
Hintergrund-Metformindosis, n (%)		
< 1500 mg/Tag	22 (7,4)	16 (5,2)
≥ 1500 mg/Tag	276 (92,6)	289 (94,8)
Ethnie, n (%)		
Weiß ^d	213 (70,5)	227 (73,9)
Nicht-Weiß ^e	89 (29,5)	80 (26,1)
Therapieabbrecher ^f , n (%)	110 (34,9)	116 (36,6)
<p>a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte kennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: eigene Berechnung c: Bei teilweise fehlendem Datum der Diagnose wurde bei fehlendem Monat Januar eingefügt und bei fehlendem Tag der erste des Monats d: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus Weiß-Kaukasisch / Europäischer Herkunft, Weiß-Arabisch / Nordafrikanischer Herkunft e: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus Schwarz (Afroamerikanisch / Afrikanischer Herkunft) und andere Nicht-Weiß (Indianisch oder Alaska Ureinwohner, Asien – zentral / südasiatischer Herkunft, Asien – ostasiatischer Herkunft, Asien – japanischer Herkunft, Asien – südostasiatischer Herkunft, Hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Inselbewohner) f: bis Woche 156 BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Glykohämoglobin; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.:versus</p>		

Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Körpergewicht, BMI, Diabetesdauer, Hintergrund-Metformindosis und Anzahl der Therapieabbrecher besteht zwischen den Behandlungsrmen kein maßgeblicher Unterschied. Die Patienten waren im Durchschnitt 54 Jahre alt und seit durchschnittlich 6 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt. In beiden Studienarmen waren

jeweils etwa zu gleichen Teilen Männer und Frauen eingeschlossen. Die Mehrzahl der Patienten in beiden Studienarmen erhielt eine Metformindosis von ≥ 1500 mg/Tag. Der HbA1c-Wert lag in beiden Studienarmen zum Studienbeginn im Mittel bei 8,1 % und bei etwa 50 % der Patienten zu Studienbeginn unter 8 %. Dabei bleibt unklar, ob vor dem Hintergrund der heutigen Erkenntnis für alle eingeschlossenen Patienten von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden kann. In Bezug auf die Ethnie lag der Anteil der Weißen mit gut 70 % deutlich über dem der Nicht-Weißen. Mit 34,9 % der Patienten im Albiglutidarm und 36,6 % der Patienten im Glimperidarm haben rund ein Drittel der Patienten in beiden Armen die Therapie abgebrochen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:
Albiglutid + Metformin vs. Glimperid + Metformin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
HARMONY 3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie, vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B)

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung B)

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.3.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Schlaganfälle (alle, adjudiziert)
 - Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert)

- kardiale Morbidität (Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA] System Organ Class [SOC])
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
 - Hypoglykämien (Interpretation im Zusammenhang mit HbA1c-Wertveränderung über die Zeit)
 - schwere Hypoglykämien
 - symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl und ≤ 54 mg/dl)
 - Reaktionen an der Injektionsstelle

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte herangezogen hat. Die Auswahl der Endpunkte wird in Abschnitt 2.8.3.2.4.3 begründet.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimpirid + Metformin

Studie ^a	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	Schlaganfälle (alle, adjudiziert)	Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert)	kardiale Morbidität	schwere Hypoglykämien	symptomatische Hypoglykämien Blutzucker ≤ 70 mg/dl / ≤ 54 mg/dl	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Reaktionen an der Injektionsstelle
HARMONY 3	ja	ja ^b	ja ^b	ja	ja	ja ^c	nein	ja	ja	ja
a: Wenn nicht anders angegeben, sind alle Ereignisse seit Beginn und innerhalb von 56 Tagen nach Beendigung der Behandlung bis Woche 164 berücksichtigt. b: Ereignisse bis zu dem Zeitpunkt, an dem alle Patienten Woche 104 erreicht haben c: Für die Operationalisierung ≤ 54 mg/dl handelt es sich um Ergebnisse bis zu dem Zeitpunkt, an dem alle Patienten Woche 104 erreicht haben. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus										

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung B)

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimpepid + Metformin

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität	Schlaganfälle (alle, adjudiziert)	Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert)	kardiale Morbidität	schwere Hypoglykämien	symptomatische Hypoglykämien Blutzucker ≤ 70 mg/dl / ≤ 54 mg/dl	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Reaktionen an Injektionsstelle
HARMONY 3	N	N	N	N	N	H	H	- ^a	N	N	N

a: Der Endpunkt wurde in der Studie HARMONY 3 nicht erhoben.
H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;
UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene weicht von derjenigen des pU ab.

Die Endpunkte schwere Hypoglykämien und symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl und ≤ 54 mg/dl) wurden abweichend vom pU aufgrund der Anwendung von Glimpepid in der Studie HARMONY 3 als potenziell hoch verzerrt eingestuft (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Eine ausführliche Begründung der Einschätzung des Verzerrungspotenzials findet sich in Abschnitt 2.8.3.2.4.2.

2.4.2.3 Ergebnisse (Fragestellung B)

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Albiglutid + Metformin mit Glimpepid + Metformin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Wie in Abschnitt 2.4.1 beschrieben, lagen teilweise Auswertungen zu mehreren Zeiträumen (alle Patienten haben mindestens Woche 104 erreicht, gesamter Beobachtungszeitraum von 164 Wochen) vor. Für die vorliegende Bewertung wurde für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum herangezogen, sodass für die meisten End-

punkte abweichend zu den dargestellten Ergebnissen im Dossier des pU, Auswertungen zum Zeitpunkt 164 Wochen in die Bewertung eingingen.

Da die Studie HARMONY 3 ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweist, ist grundsätzlich die Ableitung eines Hinweises möglich. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Auf eine eventuelle Abschwächung durch endpunktspezifische Aspekte wird bei der nachfolgenden Darstellung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten gesondert hingewiesen.

In den folgenden Beschreibungen wird nur in den Fällen auf Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen eingegangen, wenn die Ableitung der Aussage zum Zusatznutzen für den jeweiligen Endpunkt von Bedeutung ist. Für die detaillierte Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen siehe Abschnitt 2.4.2.4.

Tabelle 14: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimpepid + Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt ^a	Albiglutid + Metformin		Glimpepid + Metformin		Albiglutid + Metformin vs. Glimpepid + Metformin
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
HARMONY 3					
Mortalität					
Gesamtmortalität	302	4 (1,3) ^c	307	6 (2,0) ^c	0,68 [0,19; 2,38] ^d ; 0,568
Morbidität					
Schlaganfälle (alle, adjudiziert) ^e	302	3 (1,0)	307	1 (0,3)	3,05 [0,32; 29,15]; 0,330
Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) ^e	302	3 (1,0)	307	1 (0,3)	3,05 [0,32; 29,15]; 0,330
kardiale Morbidität	302	12 (4,0)	307	5 (1,6)	2,44 [0,87; 6,84] ^d ; 0,081
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UE	302	263 (87,1)	307	261 (85,0)	
SUE	302	44 (14,6)	307	36 (11,7)	1,24 [0,82; 1,87] ^d ; 0,309
Abbruch wegen UE	302	24 (7,9)	307	17 (5,5)	1,44 [0,79; 2,62] ^d ; 0,246
schwere Hypoglykämien	302	0 (0)	307	1 (0,3)	k. A.; 0,343
symptomatische Hypoglykämien					
Blutzucker ≤ 70 mg/dl	302	12 (4,0)	307	66 (21,5)	0,18 [0,10; 0,33] ^d ; < 0,001
Blutzucker ≤ 54 mg/dl ^f	302	3 (1,0)	307	24 (7,8)	0,13 [0,04; 0,42]; < 0,001
Reaktionen an der Injektionsstelle	302	55 (18,2)	307	26 (8,5)	2,15 [1,39; 3,33] ^d ; < 0,001
a: Wenn nicht anders angegeben, sind alle Ereignisse seit Beginn und innerhalb von 56 Tagen nach Beendigung der Behandlung bis Woche 164 berücksichtigt.					
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5])					
c: eigene Berechnung					
d: eigene Berechnung von Effektschätzer und Konfidenzintervall (asymptotisch)					
e: Ereignisse bis zu dem Zeitpunkt, an dem alle Patienten Woche 104 erreicht haben					
f: Ereignisse bis mindestens Woche 104 ohne Berücksichtigung der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation					
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schweres unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 15: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – Albiglutid + Metformin vs. Glimепirid + Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Albiglutid + Metformin			Glimепirid + Metformin			Albiglutid + Metformin vs. Glimепirid + Metformin Effekt [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Woche 104 MW ^a (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung / Werte Woche 104 MW ^a (SD)	
HARMONY 3							
Ergänzender Endpunkt Körpergewicht							
Veränderung von Baseline	296	89,61 (18,38)	88,43 (18,47)	302	91,88 (20,51)	93,03 (20,77)	-2,37 [-3,03; -1,71]; < 0,0001
a: LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte und Körpergewichtswerte nach Notfallmedikation b: Effektschätzung, Konfidenzintervall und p-Wert resultieren aus einer ANCOVA adjustiert bezüglich Körpergewicht, HbA1c-Kategorie (< 8,0 % / ≥ 8,0 %), vorangegangene Myokardinfarkte (ja / nein), Alterskategorie (< 65 / ≥ 65 Jahre) und Region (Ex-USA, USA–Nord, USA–Süd Atlantik, USA–Süd Zentral, USA–West) jeweils zu Studienbeginn. ANCOVA: Kovarianzanalyse; HbA1c: Glykohämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus							

Mortalität

In der Studie HARMONY 3 traten für den Zeitraum bis Woche 164 insgesamt 4 Todesfälle unter Albiglutid + Metformin und 6 Todesfälle unter Glimепirid + Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimепirid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt.

Das entspricht der Einschätzung des pU, der jedoch als Grundlage für seine Bewertung die Ergebnisse zum Datenschnitt heranzieht, an dem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten.

Morbidität

Schlaganfälle (alle, adjudiziert) und Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert)

Unter Albiglutid + Metformin traten 3, unter Glimепirid + Metformin 1 Schlaganfall bis mindestens Woche 104 auf. Keines dieser Ereignisse war tödlich, aus diesem Grund sind die Ergebnisse für beide Endpunkte identisch. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen der Kombination Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimепirid + Metformin ist daher für die beiden Endpunkte zu Schlaganfällen nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU für diese beiden Endpunkte.

kardiale Morbidität

Unter Albiglutid + Metformin traten 12 und unter Glimepirid + Metformin 5 kardiale Ereignisse für den Zeitraum bis Woche 164 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist für die kardiale Morbidität nicht belegt.

Das entspricht der Einschätzung des pU, der jedoch als Grundlage für seine Bewertung die Ergebnisse zum Datenschnitt heranzieht, an dem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie HARMONY 3 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

In Anhang A sind die in der Studie HARMONY 3 am häufigsten aufgetretenen UE, SUE sowie Abbrüche wegen UE dargestellt.

SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigten sich in der Studie HARMONY 3 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für den Zeitraum bis Woche 164. Ein größerer oder geringerer Schaden für Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der jedoch als Grundlage für seine Bewertung die Ergebnisse zum Datenschnitt heranzieht, an dem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten.

schwere Hypoglykämien

In der Studie HARMONY 3 trat für den Zeitraum bis Woche 164 insgesamt 1 schwere Hypoglykämie (unter Glimepirid + Metformin) auf. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Ein größerer oder geringerer Schaden für Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der als Grundlage für seine Bewertung die Ergebnisse zum Datenschnitt heranzieht, an dem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten. Bis zu diesem Zeitpunkt sind in der Studie keine schweren Hypoglykämien aufgetreten. Daher leitet der pU keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt im Dossier ab.

bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl und ≤ 54 mg/dl)

Obwohl eine Blutzuckerschwelle von ≤ 54 mg/dl eine höhere Validität besitzt, werden in der vorliegenden Bewertung zusätzlich nicht schwere symptomatische Ereignisse mit einem

Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl betrachtet. Dies begründet sich darin, dass für die Nutzenbewertung nur die Analysen zum Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl in der Studie a priori geplant waren, und zudem Auswertungen für den Zeitraum bis Wochen 164 vorliegen (siehe Abschnitt 2.8.3.2.4.3).

Unter Albiglutid + Metformin traten über den Zeitraum bis Wochen 164 weniger symptomatische Hypoglykämien auf (bestätigt durch eine Blutzuckermessung mit einem Wert von ≤ 70 mg/dl) als unter Glimepirid + Metformin. Das Ergebnis ist statistisch signifikant. Auch für die zweite Operationalisierung der symptomatischen Hypoglykämien (bestätigt durch eine Blutzuckermessung mit einem Wert von ≤ 54 mg/dl) traten bis zu dem Zeitpunkt, an dem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten, unter Albiglutid + Metformin weniger symptomatische Hypoglykämien als unter Glimepirid + Metformin auf. Das Ergebnis ist ebenfalls statistisch signifikant.

Beide Operationalisierungen des Endpunkts symptomatische Hypoglykämien wurden aufgrund der in Abschnitt 2.4.1.2 beschriebenen Unsicherheiten zum Einsatz von Glimepirid in der Studie HARMONY 3, als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Damit ergibt sich für den Endpunkt der symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl und ≤ 54 mg/dl) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin.

Dies widerspricht der Einschätzung des pU. Der pU leitet für beide Operationalisierungen des Endpunkts symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl und ≤ 54 mg/dl) auf Basis der 104-Wochen-Auswertungen einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin ab.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die bis Woche 164 mindestens eine Reaktion an der Injektionsstelle erlitten hatten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Albiglutid + Metformin.

Da die Patienten im Vergleichsarm Placeboinjektionen erhalten haben, stellen die vorliegenden Ergebnisse den substanzspezifischen Unterschied – Injektion mit Albiglutid versus Injektion mit Placebo – dar. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Glimepirid oral angewendet wird. Damit ist aufgrund der Darreichungsform davon auszugehen, dass unter der Anwendung von Glimepirid gar keine Ereignisse für diesen Endpunkt auftreten können. Somit ist der beobachtete Effekt (substanzspezifischer Unterschied) hinsichtlich Reaktionen an der Injektionsstelle bezogen auf die vorliegende Fragestellung (Bewertung der substanzspezifischen Effekte plus des Schadens durch die Injektion selbst) unterschätzt. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist dies jedoch ohne Konsequenz, da die Größe des Effekts bereits zum für die End-

punktkategorie der nicht schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen höchsten Ausmaß (beträchtlich) führt.

Dies stimmt weitgehend mit der Einschätzung des pU überein, der ebenfalls einen größeren Schaden für Albiglutid + Metformin ableitet, diesen jedoch als nicht quantifizierbar einstuft.

Ergänzend dargestellte Endpunkt UE und Körpergewicht

Die Endpunkte UE und Körpergewicht wurden nur ergänzend dargestellt und werden nicht weiter kommentiert.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung B)

Um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren, wurden für ausgewählte Merkmale die entsprechenden Subgruppen dahingehend untersucht, ob heterogene Behandlungseffekte vorliegen. Vom pU wurden in seinem Dossier entsprechende Analysen für die von ihm als relevant eingestuften Endpunkte zum Datenschnitt, an dem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten, vorgelegt. Subgruppenanalysen zum gesamten Zeitraum von 164 Wochen fehlen daher. Sofern auf Basis der Subgruppenanalysen bis mindestens 104 Wochen Effektmodifikationen identifiziert wurden, wurde überprüft, ob diese auf die Situation bis Woche 164 anwendbar sind, beispielsweise weil sich auf Ebene der Gesamtpopulation der Anteil der Patienten mit Ereignis nicht relevant vergrößert hat.

Es wurden Subgruppenanalysen zu folgende Merkmalen betrachtet:

- HbA1c-Ausgangswert < 8,0 %, ≥ 8,0 %
- Geschlecht männlich, weiblich
- ethnische Gruppen: Weiß versus Nicht-Weiß
- Alter bei Randomisierung < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre

Die vom pU präsentierten Subgruppenmerkmale sowie deren Ausprägung und Trennwerte waren in der Studie für den primären Endpunkt HbA1c-Änderung a priori geplant. Es fehlen die Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtmortalität, Schlaganfälle, kardiale Morbidität und schwere Hypoglykämien. Der pU begründet dies damit, dass für diese Endpunkte eine zu geringe Anzahl von Patienten mit Ereignissen vorgelegen habe (siehe Abschnitt 2.8.3.2.2).

Für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle wurden die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen nicht weiter betrachtet, da die vorliegenden Ergebnisse lediglich den substanzspezifischen Unterschied zwischen der Albiglutid-Injektion gegenüber einer Placeboinjektion erfassen. Zudem liegen die Subgruppenanalysen wie oben dargestellt nur für den Datenschnitt vor, an dem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht haben.

Es werden nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gibt und bei denen zudem statistisch signifikante Ergebnisse in mindestens einer Subgruppe vorliegen. Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte ist eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$). Ein p -Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE sowie symptomatische, bestätigte Hypoglykämien wurden keine Effektmodifikationen identifiziert. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B)

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6]

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung B)

Die in Abschnitt 2.4.2 präsentierte Datenlage ergibt sowohl einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für die Kombination Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimpirid + Metformin für symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 54 mg/dl und ≤ 70 mg/dl) als auch einen Hinweis auf einen größeren Schaden für Reaktionen an der Injektionsstelle.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Albiglutid + Metformin vs. Glimепирид + Metformin

Endpunktkategorie Endpunkt	Albiglutid + Metformin vs. Glimепирид + Metformin Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	1,3 % vs. 2,0 % RR: 0,68 [0,19; 2,38] p = 0,568	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Schlaganfälle (alle)	1,0 % vs. 0,3 % RR: 3,05 [0,32; 29,15] p = 0,330	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaganfälle (nicht tödlich)	1,0 % vs. 0,3 % RR: 3,05 [0,32; 29,15] p = 0,330	Zusatznutzen nicht belegt
kardiale Morbidität	4,0 % vs. 1,6 % RR: 2,44 [0,87; 6,84] p = 0,081	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	es liegen keine Daten vor	
Nebenwirkungen		
SUE	14,6 % vs. 11,7 % RR: 1,24 [0,82; 1,87] p = 0,309	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	7,9 % vs. 5,5 % RR: 1,44 [0,79; 2,62] p = 0,246	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere Hypoglykämien	0 % vs. 0,3 % k. A. p = 0,343	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
symptomatische Hypoglykämien		
Blutzucker ≤ 70 mg/dl	4,0 % vs. 21,5 % RR: 0,18 [0,10; 0,33] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Blutzucker ≤ 54 mg/dl	1,0 % vs. 7,8 % RR: 0,13 [0,04; 0,42] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Albiglutid + Metformin vs. Glimепирид + Metformin (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Albiglutid + Metformin vs. Glimепирид + Metformin Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Reaktionen an Injektionsstelle	18,2 % vs. 8,5 % RR: 2,15 [1,39; 3,33] RR ^c : 0,47 [0,30; 0,72] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀) c: Ereignisanteil Albiglutid + Metformin vs. Glimепирид + Metformin (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen) k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, KI₀: obere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung B)

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Albiglutid im Vergleich zu Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimепирид)

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ bestätigte, symptomatische Hypoglykämien Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reaktionen an der Injektionsstelle Hinweis auf einen größeren Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen lagen keine ausreichenden Daten vor.	

In der Gesamtschau verbleiben ein positiver Effekt und ein negativer Effekt, jeweils in der gleichen Endpunktkategorie (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen). Ein positiver Effekt zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für bestätigte, symptomatische Hypoglykämien mit einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich). Ein negativer Effekt liegt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkung für Reaktionen an der Injektionsstelle mit einem Hinweis auf einen größeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich) vor. Für Nebenwirkungen liegen somit widerstrebende Aussagen vor. Obwohl hier jeweils Effekte gleichen Ausmaßes gegenüberstehen, kann der Nachteil bei den Reaktionen an der

Injektionsstelle in der Abwägung den Vorteil bei den bestätigten, symptomatischen Hypoglykämien nicht vollständig aufheben. Dennoch führt er zu einer Abschwächung des Ausmaßes, sodass sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin ergibt.

Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen liegen keine ausreichenden Daten vor. Dies führt zu einer zusätzlichen Unsicherheit.

Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Darüber hinaus ist für die Zweifachkombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln als Metformin und Insulin der Zusatznutzen nicht belegt. Der pU legt für andere Kombinationen keine Daten vor.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Albiglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Albiglutid + Metformin– Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
B	Albiglutid + Metformin ^b Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin), wenn zusammen mit Diät und Bewegung dieses den Blutzucker nicht ausreichend senkt	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid^c) <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)</i>	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: gering Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Fragestellung des pU c: Der pU wählt keine Alternative aus, legt aber eine Studie gegenüber Glimepirid vor. Damit entspricht Glimepirid der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist fett dargestellt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung B)

HARMONY 3

Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2141-2148.

GlaxoSmithKline. Efficacy and safety of albiglutide in treatment of type 2 diabetes: study results [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 11.08.2014 [Zugriff: 22.10.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00838903>.

GlaxoSmithKline. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicenter study to determine the efficacy and safety of albiglutide when used in combination with metformin compared with metformin plus sitagliptin, metformin plus glimepiride, and metformin plus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 22.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2008-007660-41+.

GlaxoSmithKline. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicenter study to determine the efficacy and safety of albiglutide when used in combination with metformin compared with metformin plus sitagliptin, metformin plus glimepiride, and metformin plus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus: study GLP112753; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

GlaxoSmithKline. Pancreatitis Adjudication Committee (PAC) report [unveröffentlicht]. 2012.

GlaxoSmithKline. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicenter study to determine the efficacy and safety of albiglutide when used in combination with metformin compared with metformin plus sitagliptin, metformin plus glimepiride, and metformin plus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus: year 3 report; study GLP112753; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

GlaxoSmithKline. Efficacy and safety of albiglutide in treatment of type 2 diabetes: full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 29.05.2014 [Zugriff: 22.07.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00838903>.

GlaxoSmithKline. SAS output GLP112753 (HARMONY 3), Germany final data through week 104 [unveröffentlicht]. 2014.

GlaxoSmithKline. SAS output GLP112753 (HARMONY 3), pancreatitis adjudicated [unveröffentlicht]. 2014.

GlaxoSmithKline. SAS output GLP112753 (HARMONY 3), sensitivity analysis hypoglycemic events [unveröffentlicht]. 2014.

GlaxoSmithKline. A randomized, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, multicenter study to determine the efficacy and safety of albiglutide when used in combination with metformin compared with metformin plus sitagliptin, metformin plus glimepiride, and metformin plus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus: protocol summary [online]. In: GSK Clinical Study Register. 10.07.2014 [Zugriff: 22.07.2014]. URL: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112753#ps>.

GlaxoSmithKline. HARMONY 3: Hypoglykämien über Zeit; Graphiken; Quellendokument [unveröffentlicht]. 2014.

Nauck M, Acosta A, Hennig M, Seidel D, Monz B. Hypoglykämien bei Metformin-behandelten Patienten mit Typ 2 Diabetes, die entweder Albiglutid oder Glimepirid erhielten: eine Sekundäranalyse von HARMONY 3 [Poster]. Diabetes Kongress 2014: 49. Jahrestagung Deutsche Diabetes Gesellschaft; 28.-31.05.2014; Berlin, Deutschland.

Nauck M, Hennig M, Seidel D. Wirksamkeit und Sicherheit von Albiglutid bei Metformin-behandelten Patienten mit Typ 2 Diabetes: Ergebnisse der HARMONY 3 Studie [Poster]. Diabetes Kongress 2014: 49. Jahrestagung Deutsche Diabetes Gesellschaft; 28.-31.05.2014; Berlin, Deutschland.

2.5 Fragestellung C: Albiglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Studienliste zu Albiglutid (bis zum 18.07.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Albiglutid (letzte Suche am 21.07.2014)
- Suche in Studienregistern zu Albiglutid (letzte Suche am 31.07.2014)

Der pU identifiziert keine relevante Studie für einen Vergleich von Albiglutid mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)

Für die Fragestellung zu Albiglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Albiglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin + Humaninsulin) nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung C)

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Albiglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin + Humaninsulin). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung C)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seinem Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Albiglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin + Humaninsulin) ermitteln lässt.

2.6 Fragestellung D: Albiglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung D)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Studienliste zu Albiglutid (bis zum 18.07.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Albiglutid (letzte Suche am 21.07.2014)
- Suche in Studienregistern zu Albiglutid (letzte Suche am 31.07.2014)

Der pU identifiziert keine relevante Studie für einen Vergleich von Albiglutid in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung D)

Für die Fragestellung zu Albiglutid in der Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Albiglutid + Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin + Humaninsulin) nicht belegt.

2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung D)

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Albiglutid in der Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin + Humaninsulin). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen.

2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung D)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seinem Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Albiglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin + Humaninsulin) ermitteln lässt.

2.7 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Indikationen von Albiglutid ergibt sich im Vergleich zu den relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapien der in Tabelle 19 dargestellte Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Tabelle 19: Albiglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	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	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Albiglutid + Metformin Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin), wenn zusammen mit Diät und Bewegung dieses den Blutzucker nicht ausreichend senkt	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid^{a)} (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: gering Zusatznutzen nicht belegt
C	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn zusammen mit Diät und Bewegung diese den Blutzucker nicht ausreichend senken	Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)	Zusatznutzen nicht belegt
D	Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)	Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Der pU wählt keine Alternative aus, legt aber eine Studie gegenüber Glimperid vor. Damit entspricht Glimperid der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist fett dargestellt. pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimperid + Metformin. Für Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) sowie für die Fragestellungen A, C und D ist ein Zusatznutzen von Albiglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Dies weicht für Fragestellung B von der Bewertung des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.8.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier

Die Angaben des pU zu den Fragestellungen befinden sich in den Modulen 4 A bis 4 D jeweils in Abschnitt 4.2.1 des Dossiers.

Gemäß der Fachinformation kann Albiglutid sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin eingesetzt werden [4].

Der pU reicht zum Nachweis des Zusatznutzens ein Dossier mit Modulen A bis D ein und bearbeitet insgesamt 4 Fragestellungen, siehe Tabelle 20.

Tabelle 20: Fragestellungen des pU und der Dossierbewertung zu Albiglutid

Fragestellung	Indikation ^a	Fragestellung des pU
A	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	Modul A Monotherapie mit Albiglutid
B	Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn zusammen mit Diät und Bewegung dieses den Blutzucker nicht ausreichend senkt	Modul B Albiglutid + Metformin
C	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn zusammen mit Diät und Bewegung diese den Blutzucker nicht ausreichend senken	Modul C Albiglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff
D	Kombination mit Insulin ^b (mit oder ohne orale Antidiabetika)	Modul D Albiglutid + Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika
a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA b: Gemäß Fachinformation ist nur die Kombination mit Basalinsulin, nicht aber mit anderen Arten der Insulintherapie zugelassen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Damit decken die Fragestellungen des pU in den Modulen B bis D jeweils nur Teile der für die Bewertung relevanten Fragestellungen B bis D ab. Gemäß Zulassung sind weitere Kombinationen von Albiglutid mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln sowohl in der Zweifachkombination wie auch in der Kombination mit mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln möglich, beispielsweise mit Sulfonylharnstoffen oder DPP-4-Inhibitoren. Die Kombination mit Basalinsulin ist nicht auf das Insulinanalogon Insulin glargin beschränkt, sondern umfasst alle Basalinsuline. Der pU thematisiert diese Abweichung nicht, leitet seine Fragestellungen aber hinsichtlich der Interventionen von seinen Zulassungsstudien ab (siehe

Abschnitt 3.1.2 der Module 3 B bis 3 D des vorliegenden Dossiers). Er beschreibt lediglich, dass er aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone-Kombinationstherapien mit diesen Wirkstoffen nicht weiter berücksichtigt. Der Nichtberücksichtigung der Kombination von Albiglutid mit Glitazonen wird gefolgt.

Insgesamt lassen sich auf Basis der Studienliste des pU keine weiteren Studien identifizieren, die den umfassenden Fragestellungen B bis D zuzuordnen wären. Die Beschränkungen des pU für die Fragestellungen B bis D sind daher hinsichtlich der Vollständigkeit des Studienpools ohne Konsequenzen für die vorliegende Bewertung. Die vom pU vorgelegte Evidenz in den Modulen B bis D ist jedoch jeweils nur auf Teile der Fragestellungen B bis D anwendbar.

Nachfolgend werden die Angaben im Dossier zu den 4 Fragestellungen separat kommentiert, und zwar in den Abschnitten 2.8.2 (Fragestellung A), 2.8.3 (Fragestellung B), 2.8.4 (Fragestellung C) und 2.8.5 (Fragestellung D).

2.8.2 Kommentar zur Fragestellung A: Albiglutid-Monotherapie

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung A bezieht sich auf die Anwendung von Albiglutid in der Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen und die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird [4].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU benennt Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU gibt an, der Festlegung des G-BA zu folgen, wählt aber keinen spezifischen Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Der pU beschränkt entsprechend seine Suche nicht auf einen Wirkstoff. Dies hat jedoch keine Konsequenz für die Nutzenbewertung, da der pU zu der Fragestellung A keine Studie identifiziert, die den Einschlusskriterien entspricht.

Studienpool und Zusatznutzen

Der pU identifiziert keine geeignete Studie zu Albiglutid in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]). Er gibt an, dass keine Studien durchgeführt wurden, in denen die eingeschlossenen Patienten der zugelassenen Population entsprechen. Gemäß Fachinformation ist eine Albiglutid-Monotherapie nur für Patienten zugelassen, für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist [4]. Der Einschätzung des pU zum Fehlen geeigneter Studien wird gefolgt.

Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen. Die Angaben des pU im Dossier zu dieser Fragestellung werden daher nicht weiter kommentiert.

2.8.3 Kommentar zur Fragestellung B: Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)

2.8.3.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung B bezieht sich auf die Anwendung von Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn zusammen mit Diät und Bewegung dieses den Blutzucker nicht ausreichend senken [4].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU benennt Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kombination von Albiglutid + Metformin. Er folgt damit für diese Teilfragestellung zwar der Festlegung des G-BA, wählt aber keinen spezifischen Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) für die zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Der pU beschränkt seine Suche nicht auf einen Wirkstoff. Dies hat jedoch keine Konsequenz für die Nutzenbewertung. Der pU identifiziert nur eine Studie, in der einer der beiden vom G-BA vorgegebenen Sulfonylharnstoffe in Kombination mit Metformin untersucht wird (Glimepirid). Für Kombinationen von Albiglutid mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin oder Metformin) benennt der pU keine zweckmäßige Vergleichstherapie.

2.8.3.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 B)

2.8.3.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Albiglutid bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in der Kombination mit Metformin darzustellen, wenn dieses zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt.

Der Vergleich soll gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin durchgeführt werden. Der pU nimmt die Bewertung auf der Grundlage von in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 patientenrelevanten Endpunkten und randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen vor. Als Datengrundlage (Publikationstyp) für die Bewertung sollen Vollpublikationen und Studienberichte herangezogen werden.

Der Fragestellung des pU wird mit folgenden Einschränkungen gefolgt: Durch seine Beschränkung auf die Kombination von Albiglutid mit Metformin deckt der pU nur einen

Teil der Fragestellung B – Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) – ab (siehe Abschnitt 2.8.1).

Die Einschlusskriterien entsprechen im Hinblick auf die Patientenpopulation und die Anwendung von Albiglutid der Zulassung [4].

Sowohl für die Intervention als auch für den Komparator fehlt jedoch der Hinweis, dass auch Metformin gemäß Zulassung anzuwenden ist. Für den in Kombination mit Metformin als Komparator eingesetzten Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) fehlt der Hinweis auf die zulassungskonforme Anwendung ebenfalls. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde daher geprüft, ob die in den relevanten Studien eingesetzten Interventionen zulassungsgemäß eingesetzt wurden.

2.8.3.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs und Nicht-RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die eingeschlossene RCT gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements darzustellen (Punkte 2b bis 14 inklusive Flowchart). Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, die untersuchte Studienpopulation anhand von demografischen und weiteren den Krankheitsstatus darstellenden Charakteristika zu beschreiben. Die ausgewählten Charakteristika sind insgesamt ausreichend für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs.

Endpunkte

Der pU gibt an, die Bewertung der Einzelstudien anhand von patientenrelevanten Endpunkten durchzuführen. Er begründet die Relevanz der ausgewählten Endpunkte.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.8.3.2.4.3 beschrieben.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Zudem beschreibt er am Ende von Abschnitt 4.2.5.2 die von ihm angewandte Methodik zur Analyse dichotomer und stetiger Endpunkte.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur eine relevante Studie identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Die im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant, da sie sich ausschließlich auf den primären Endpunkt HbA1c-Änderung beziehen. Dieser Endpunkt wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen (siehe Abschnitt 2.8.3.2.4.3).

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 B in Abschnitt 4.2.5.5 sowie in Abschnitt 4.3.1.3.2 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird eingeschränkt gefolgt. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Der pU gibt an, dass er einen zum Test auf Interaktion gehörenden p-Wert von $< 0,10$ als Hinweis auf unterschiedliche Subgruppeneffekte interpretiert. Hiervon abweichend wird in der Nutzenbewertung dem Methodenpapier des IQWiG [6] folgend bereits ein zum Niveau von 0,20 signifikantes Ergebnis als Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Gruppen gewertet; ist das Ergebnis zum Niveau von 0,05 signifikant, wird dies als Beleg unterschiedlicher Effekte gesehen.

Der pU beschreibt, für die in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte Gesamtmortalität, kardiale Morbidität und Schlaganfälle (nicht tödlich bzw. alle) wegen der

geringen Anzahl an Patienten mit Ereignis keine Subgruppenanalysen durchgeführt zu haben. Grundsätzlich gibt es keine Mindestzahl an Patienten mit Ereignis zur Analyse von Subgruppen. Erst durch Betrachtung der Subgruppenergebnisse kann für jeden Einzelfall beurteilt werden, ob verlässliche Aussagen getroffen werden können. Daher sollten Subgruppenergebnisse grundsätzlich unabhängig von der Fallzahl und von der Patientenanzahl mit Ereignis berichtet werden.

Darüber hinaus weist der pU auf die Gefahr von zufällig statistisch signifikanten Ergebnissen aufgrund von multiplen Testen hin. Dem kann prinzipiell zugestimmt werden. Die Untersuchung von möglichen Effektmodifikatoren im Rahmen systematischer Übersichten darf allerdings nicht auf einzelne Endpunkte beschränkt werden, da so nicht überprüft werden kann, ob eventuelle Effektunterschiede über mehrere Endpunkte, insbesondere auch in Hinblick auf Nebenwirkungen, konsistent sind. Außerdem besteht die sozialrechtliche Notwendigkeit alters-, geschlechts- und lebenslagenspezifische Besonderheiten explizit zu berücksichtigen (siehe Methoden des Instituts, Abschnitt 7.1.6 [6]).

Der pU gibt an, Effektmodifikationen für die folgenden Merkmale für alle von ihm eingeschlossenen Endpunkte zu prüfen:

- HbA1c-Ausgangswert ($< 8,0\%$, $\geq 8,0\%$)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnie: (Weiß, Nicht-Weiß)
- Alter bei Randomisierung (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

Für den Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert gibt der pU an, zusätzlich Effektmodifikationen durch die folgenden Merkmale zu prüfen:

- Region außerhalb (USA, USA–Nord, USA–Süd Atlantik, USA–Süd Zentral, USA–West)
- Diabetesdauer (< 3 Jahre, $3 \text{ bis } \leq 7$ Jahre, > 7 Jahre)
- ethnische Gruppen (Schwarz, andere Nicht-Weiß, Weiß)
- Ethnizität (Spanisch / Latino, nicht Spanisch / Latino)
- BMI-Ausgangswert ($< 25 \text{ kg/m}^2$, $\geq 25 \text{ bis } < 30 \text{ kg/m}^2$, $\geq 30 \text{ bis } < 35 \text{ kg/m}^2$, $\geq 35 \text{ kg/m}^2$)

Weiterhin gibt der pU an, den Endpunkt Gewichtsveränderung auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI geprüft zu haben.

Im Dossier des pU wurden gemäß den gesetzlichen Vorgaben Effektmodifikationen durch Alter und Geschlecht untersucht. Die Krankheitsschwere geht über das Merkmal HbA1c-Ausgangswert ein. Die vom pU präsentierten Subgruppenmerkmale waren in der Studie a priori spezifiziert. Darüber hinaus betrachtet der pU das Merkmal ethnische Gruppen (Weiß versus Nicht-Weiß), das er a posteriori spezifiziert hat. Er begründet die nachträgliche

Wahl des Merkmals ethnische Gruppen mit der Tatsache, dass eine Betrachtung des Faktors Länder zu sehr unbalancierten Patientenzahlen in den Subgruppen geführt hätte. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Es ist anzumerken, dass der pU entsprechende Analysen für die von ihm als relevant eingestuften Endpunkte lediglich bis zum Datenschnitt, an dem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten, vorlegt. Subgruppenanalysen zu Ergebnissen bis Woche 164 fehlen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde für die Subgruppenanalysen geprüft, ob die Ergebnisse zu mindestens Woche 104 auf die Situation zu Woche 164 anwendbar sind, beispielsweise weil sich in der Gesamtpopulation der Anteil der Patienten mit Ereignis nicht relevant vergrößert hat.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.8.3.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.3.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf eine Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Die Darstellungen des pU zu weiteren Untersuchungen in Abschnitt 4.3.2.3 in Modul 4 B seines Dossiers umfassen eine ergänzende Darstellung ausgewählter Zulassungsstudien des pU und enthalten keine zusätzliche Evidenz für Fragestellung B. Die Angaben werden daher nicht weiter kommentiert.

2.8.3.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der pU schließt in seinen Studienpool zur Bewertung des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) eine direkt vergleichende RCT ein. Hierbei handelt es sich um die Zulassungsstudie HARMONY 3 zum Vergleich von Albiglutid + Metformin mit Glimperid + Metformin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer unzureichenden Blutzuckereinstellung unter einer Monotherapie mit Metformin. Dem Einschluss der Studie durch den pU wird gefolgt.

Die in Abschnitt 4.3.2.3 in Modul 4 B dargestellte Evidenz enthält keine zusätzlichen Studien für Fragestellung B.

2.8.3.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.8.3.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Der pU stellt das Studiendesign und die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie dar. Die Angaben sind umfassend und nachvollziehbar.

Eine umfassende Beschreibung der Eignung der Studie HARMONY 3 für die vorliegende Bewertung, insbesondere mit Hinblick auf die Anwendung des Sulfonylharnstoffs (Glimperid) findet sich in Abschnitt 2.4.1.2.

Mit Blick auf die in der Studie HARMONY 3 bei Bedarf möglichen Dosisanpassungen von Albiglutid und Glimepirid bezeichnet der pU diese jeweils als Titration. Da die Dosierung beider Wirkstoffe jedoch nur einmalig ab Woche 4 Post-Randomisierung maskiert von 30 mg auf 50 mg (Albiglutid) bzw. 2 mg auf 4 mg (Glimepirid) erhöht werden konnte, handelt es sich nicht um eine Titration, sondern vielmehr um eine einmalige im Studienverlauf mögliche Dosiserhöhung und wird daher in der vorliegenden Bewertung abweichend vom pU auch so bezeichnet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2) pauschal, dass es keinen medizinischen Grund gäbe anzunehmen, dass die Ergebnisse der Studie HARMONY 3 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Als einzige Quelle zur Bestätigung seiner Annahme verweist er auf die Subgruppenanalysen zu ethnischen Gruppen in seinem Dossier.

2.8.3.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht in allen Punkten gefolgt. Die Ergebnisse für die Endpunkte symptomatische Hypoglykämien Blutzucker ≤ 70 mg/dl und ≤ 54 mg/dl und schwere Hypoglykämien werden entgegen der Bewertung des pU als potenziell hoch verzerrt eingestuft, wie im Folgenden erläutert wird.

Hypoglykämien

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien, Blutzucker ≤ 54 mg/dl legt der pU lediglich eine Auswertung vor, bei der nur Ereignisse vor Notfallmedikation berücksichtigt wurden. Wie in Abschnitt 2.8.3.2.4.3 beschrieben, sind jedoch alle Ereignisse vor, unter und nach Notfallmedikation von Interesse. Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien, Blutzucker ≤ 70 mg/dl liegen in den zugehörigen Studienberichten zusätzliche Auswertungen vor, in denen die Ereignisse unter und nach Notfallmedikation einfließen und die nur kleine Abweichungen zur Auswertung bei Ausschluss dieser Ereignisse zeigen. Dasselbe Verhalten wird für den Endpunkt symptomatisch Hypoglykämien, Blutzucker ≤ 54 mg/dl angenommen, sodass sich hieraus kein hohes Verzerrungspotenzial für diese Ergebnisse begründet.

Allerdings werden die Ergebnisse zu allen Hypoglykämie-Endpunkten (schwere und symptomatische) aufgrund des Anwendungsregimes von Glimepirid (relativ hohe fixe Anfangsdosis von 2 mg Glimepirid; Therapieintensivierung in Form einer einmaligen Dosiserhöhung um gleich 2 Dosisschritte von 2 mg auf 4 mg) in der Studie als potenziell hoch

verzerrt eingestuft. Bei den anderen in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten ergibt sich hieraus kein hohes Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt 2.4.1.2).

Weitere Endpunkte

Für die Endpunkte, die vom pU zwar betrachtet wurden, jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, erfolgt keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials. Gleiches gilt für die Gesamtrate der UEs, da diese als nicht interpretierbar angesehen und lediglich deskriptiv dargestellt wird, sowie den ergänzend dargestellten Endpunkt Gewicht. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der HARMONY 3-Studie nicht erhoben. Daher entfällt auch hier eine Kommentierung.

2.8.3.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in Abschnitt 2.8.3.2.2 bereits beschrieben, wurden alle vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils angegeben, ob der Endpunkt beziehungsweise eine Operationalisierung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

Generelle Anmerkung zur Darstellung der Ergebnisse und Auswertungsarten

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte lagen teilweise Auswertungen zu mehreren Zeiträumen vor. Insgesamt umfasste die Studie einen Behandlungszeitraum von 156 Wochen sowie einen Nachbeobachtungszeitraum von 56 Tagen, sodass die Gesamtdauer der Beobachtungszeit 164 Wochen betrug. Der pU präsentiert in seinem Dossier jedoch ausschließlich Auswertungen, in die Ereignisse bis zu dem Zeitpunkt einfließen, an dem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten. Der pU begründet dieses Vorgehen damit, dass es sich um die gleichen Analysen handele, die auch im Zulassungsverfahren vorgelegt wurden. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Vielmehr wurde in der vorliegenden Bewertung für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum herangezogen, sodass für die meisten Endpunkte Auswertungen zum Zeitpunkt 164 Wochen in die vorliegende Bewertung eingingen.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Ereignisse zum Endpunkt Gesamtmortalität wurden abweichend vom pU für den gesamten Beobachtungszeitraum von 164 Wochen herangezogen.

Morbidität

- zerebrale Morbidität (MedDRA SOC): nicht eingeschlossen

Der pU betrachtet in seiner Bewertung den Endpunkt zerebrale Morbidität. Diesen operationalisiert er als Anzahl der Patienten mit einem nicht tödlichen, schwerwiegenden Ereignis der MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, das unter Behandlung im Zeitraum bis mindestens Woche 104 auftrat. Zur Erläuterung legt der pU dar, dass die zerebrale Morbidität zu den für Diabetes mellitus Typ 2 krankheitsspezifischen Endpunkten zähle. Hinsichtlich der Relevanz des Endpunkts für die vorliegende Bewertung wird dem pU gefolgt. Die vorgeschlagene Operationalisierung anhand der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ ist in der vorliegenden Situation jedoch nicht adäquat. Die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ umfasst grundsätzlich Ereignisse, die die zerebralen Folgekomplikationen der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 abbilden können, wie insbesondere Schlaganfälle. Daneben umfasst die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ auch eine Vielzahl andere Symptome des Nervensystems, die nicht von direktem Interesse für das vorliegende Krankheitsbild bzw. den Endpunkt zerebrale Morbidität sind, wie beispielsweise Migräne oder Krämpfe. So hat von 2 Patienten mit einem SUE der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ im Glimepiridarm ein Patient eine komplizierte Migräne. Von den 5 Patienten im Albiglutidarm hat einer Krämpfe und ein weiterer eine Polyneuropathie, die zwar für diabetische Erkrankungen eine Rolle spielt, aber nicht für den Endpunkt zerebrale Morbidität. Da Schlaganfälle in der vorliegenden Studie als eigener Endpunkt erfasst wurden, ist die zerebrale Morbidität über diesen adäquat erfasst. Eine alternative Operationalisierung über die SOC ist deutlich weniger spezifisch und wird daher abweichend vom pU nicht herangezogen.

- Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert): eingeschlossen
- Schlaganfälle (alle, adjudiziert): eingeschlossen

Die Erhebung der Schlaganfälle erfolgte im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse, der major adverse cardiac events (MACE). Diese wurden durch ein zentrales Endpunkt-Evaluationskomitee verblindet adjudiziert. In der vorliegenden Bewertung werden die im Dossier in Modul 4 B präsentierten Auswertungen des pU herangezogen, die auf dem Zeitpunkt basieren, an dem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten. Auswertungen über den gesamten Beobachtungszeitraum von 164 Wochen liegen auch im Studienbericht nicht vor.

- kardiale Morbidität (MedDRA SOC): eingeschlossen

Der pU betrachtet in seiner Bewertung den Endpunkt kardiale Morbidität. Diesen operationalisiert er als Anzahl der Patienten mit einem nicht tödlichen, schwerwiegenden Ereignis der MedDRA-SOC Herzerkrankungen, das unter Behandlung im Zeitraum bis mindestens Woche 104 auftrat. Zur Erläuterung legt der pU dar, dass die kardiale Morbidität zu den für Diabetes mellitus Typ 2 krankheitsspezifischen Endpunkten zähle. Hinsichtlich der Relevanz des Endpunkts für die vorliegende Bewertung wird dem pU gefolgt. Der vor-

geschlagenen Operationalisierung anhand der SOC Herzerkrankungen wird ebenfalls gefolgt und ist in der vorliegenden Situation adäquat. Die SOC umfasst verschiedene kardiale Ereignisse wie Herzinfarkte oder Symptome der koronaren Herzkrankheit, die für die vorliegende Erkrankung von Relevanz sind, neben anderen hier weniger relevanten Ereignissen wie beispielsweise Herzrhythmusstörungen. Auswertungen auf Preferred-Term-(PT)-Ebene zeigen jedoch, dass alle Ereignisse relevanten PTs zuzuordnen sind. So handelt es sich in erster Linie um Ereignisse wie Infarkte, koronare Herzkrankheit oder Angina Pectoris. Kein Ereignis fällt in den Bereich Herzrhythmusstörungen. Damit kann die SOC als adäquate Operationalisierung des Endpunkts kardiale Ereignisse herangezogen werden und ist umfassender als eine alleinige Betrachtung der Myokardinfarkte. Bei insgesamt wenigen Ereignissen umfasst die SOC Herzerkrankungen zusätzlich auch Symptome der zugrunde liegenden koronaren Herzkrankheit und bildet damit das Krankheitsbild in seiner Gesamtheit ab.

Abweichend vom Dossier des pU werden Auswertungen über den gesamten Beobachtungszeitraum von 164 Wochen berücksichtigt.

- Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert): nicht eingeschlossen
- Myokardinfarkte (alle, adjudiziert): nicht eingeschlossen

Zusätzlich zur kardialen Morbidität auf Basis der MedDRA-SOC stellt der pU die Endpunkte Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) und Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) als patientenrelevant dar. Hierbei operationalisiert er die Endpunkte Myokardinfarkte als Anzahl der Patienten mit einem (nicht tödlichen) Myokardinfarkt, der unter Behandlung im Zeitraum bis mindestens Woche 104 auftrat. Der pU beschreibt, dass die Erhebung im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte und der Endpunkt als MACE durch ein unabhängiges zentrales Endpunkt-Evaluationskomitee verblindet adjudiziert wurde.

Der Einschätzung des pU, dass es sich bei Myokardinfarkten um relevante Ereignisse handelt, wird zwar grundsätzlich gefolgt, die Auswertungen zu Myokardinfarkten werden aber nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen. Die kardiale Morbidität wird durch den eingeschlossenen Endpunkt kardiale Morbidität [MedDRA SOC] in geeigneter Weise abgebildet, der Myokardinfarkte ebenfalls umfasst. Die Endpunkte Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) und Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) gehen daher nicht separat in die vorliegende Nutzenbewertung ein. Zudem liegen für diese Operationalisierung Auswertungen für den gesamten Beobachtungszeitraum von 164 Wochen vor.

- weitere Endpunkte zu diabetischen Folgekomplikationen

Der pU legt keine weiteren Ergebnisse zur Bewertung diabetischer Folgekomplikationen vor.

- HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert: nicht eingeschlossen
- HbA1c-Behandlungsziel < 6,5 %: nicht eingeschlossen
- HbA1c-Behandlungsziel < 7,0 %: nicht eingeschlossen
- HbA1c-Behandlungsziel < 7,5 %: nicht eingeschlossen

Der pU zieht verschiedene Auswertungen zum HbA1c-Wert (Veränderung zum Ausgangswert sowie Responderanalysen) für die Bewertung heran und leitet auch einen Zusatznutzen von Albiglutid hinsichtlich dieses Endpunkts ab. Er begründet im Dossier (Modul 4B, Abschnitt 4.5.4) die Berücksichtigung des HbA1c-Wertes als Endpunkt damit, dass dieser der primäre Endpunkt der Studie HARMONY 3 war sowie für die Beurteilung von Hypoglykämien einen wichtigen Parameter darstelle. Der pU beansprucht jedoch ausdrücklich keine Validierung des HbA1c-Wertes als Surrogatendpunkt (siehe Abschnitt 2.8.3.2.9.4).

Dem pU wird dahingehend gefolgt, dass der HbA1c-Wert zur Interpretation von Hypoglykämien im Studienverlauf eine wichtige Variable darstellt. Damit ein Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist eine adäquate Validierung erforderlich. Diese hat der pU jedoch ausdrücklich nicht vorgenommen. Für die Nutzenbewertung wird dieser Endpunkt daher nicht herangezogen, sondern ausschließlich unterstützend zur Interpretation der Hypoglykämien herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.1.2).

- Therapieabbrüche: nicht eingeschlossen

Der pU stellt im Dossier die Anzahl der Patienten dar, welche bis mindestens Woche 104 dauerhaft die Einnahme der Studienmedikation stoppten. Der Endpunkt wurde laut pU unabhängig von seinem Grund analysiert. Darüber hinaus stellt der pU bei den Nebenwirkungen den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse dar. Hier erfasste Ereignisse wären in dem Endpunkt Therapieabbruch ebenfalls enthalten. Abweichend vom pU wird daher ausschließlich der Endpunkt Abbruch wegen UE herangezogen, der spezifischer patientenrelevante Ereignisse erfasst.

- Gewichtsveränderung vom Ausgangswert: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Der pU stuft Gewichtsveränderungen als patientenrelevanten Endpunkt ein und argumentiert, dass diese klinisch relevant seien. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Zur Einschätzung dieses Endpunkts siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16) [7]. Die Ergebnisse werden jedoch ergänzend dargestellt.

- Hyperglykämie-Notfälle: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Hyperglykämie-Notfälle wird vom pU im Dossier als Anzahl der Patienten, die eine Hyperglykämie-Notfallmedikation (d. h. eine zur Studienintervention zusätzliche Diabetesmedikation) bis mindestens Woche 104 erhielten, operationalisiert. Die Kriterien

zum Einsatz dieser zusätzlichen Medikation ändern sich im zeitlichen Verlauf der Studie. Zu Beginn erfolgt der Einsatz auf Basis einzelner hoher Werte der Plasmaglukose (nüchtern, Kriterium: $\geq 280\text{mg/dl}$), während zum Ende der Studie der Einsatz über das Erreichen von HbA1c-Werten definiert ist ($\text{HbA1c} \geq 8,0\%$). Eine vollständige Darstellung der Kriterien findet sich in Tabelle 8. Damit ist der Einsatz nicht auf hyperglykämische Notfallsituationen begrenzt und die Operationalisierung ist nicht dafür geeignet, Patienten mit hyperglykämischen Notfällen zu identifizieren. Für die Nutzenbewertung wird dieser Endpunkt in der vom pU gewählten Operationalisierung daher nicht herangezogen.

Es wird dem pU jedoch darin gefolgt, dass es sich bei symptomatischen Hyperglykämien grundsätzlich um patientenrelevante Ereignisse handelt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt keine Daten zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen

Abweichend vom Dossier des pU werden für beide Endpunkte Auswertungen über den gesamten Beobachtungszeitraum von 164 Wochen herangezogen.

Hypoglykämien

Der pU stellt in Modul 4 B des Dossiers insgesamt die folgenden 6 Operationalisierungen des Endpunkts Hypoglykämien dar:

- schwere Hypoglykämien: eingeschlossen
- nicht schwere, symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ($\text{Blutzucker} \leq 70\text{ mg/dl}$): eingeschlossen
- nicht schwere, symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ($\text{Blutzucker} \leq 54\text{ mg/d}$): eingeschlossen
- nicht schwere, symptomatische Hypoglykämien: nicht eingeschlossen
- nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien ($\text{Blutzucker} \leq 70\text{ mg/dl}$): nicht eingeschlossen
- nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien ($\text{Blutzucker} \leq 54\text{ mg/dl}$): nicht eingeschlossen

Dem Vorgehen des pU wird nur in Teilen gefolgt. Zum einen sind hypoglykämische Ereignisse, die allein auf einer Schilderung der Symptome durch den Patienten ohne eine bestätigte erniedrigte Blutzuckermessung beruhen, nicht ausreichend valide. Zum anderen entbehren nicht symptomatische Blutzuckerabweichungen den Aspekt der Patientenrelevanz. Abweichend vom Vorgehen des pU werden daher nur Operationalisierungen der Hypoglykämien in die vorliegende Bewertung eingeschlossen, die beide Kriterien berücksichtigen: Symptomatik und Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes.

Hinsichtlich der bestätigten nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien betrachtet der pU 2 verschiedene Blutzuckergrenzwerte. Diese sind ein Blutzuckergrenzwert von ≤ 54 mg/dl sowie ein normnaher Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl. Obwohl eine Blutzuckerschwelle von ≤ 54 mg/dl eine höhere Validität besitzt, werden in der vorliegenden Bewertung sowohl bestätigte, nicht schwere symptomatische Ereignisse mit einem Blutzuckergrenzwert von ≤ 54 mg/dl als auch von ≤ 70 mg/dl betrachtet. Diese begründet sich darin, dass nur die Analysen zum Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl in der Studie a priori geplant waren, diejenigen zum Blutzuckergrenzwert ≤ 54 mg/dl nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden. Zudem liegen für die Operationalisierung zum Blutzuckergrenzwert ≤ 54 mg/dl ausschließlich für den kürzeren Zeitraum (alle Patienten haben mindestens Woche 104 erreicht) Auswertungen vor. Des Weiteren wurden in der Auswertung in Modul 4 B des Dossiers nur hypoglykämische Ereignisse vor Notfallmedikation erfasst (siehe Abschnitt 2.8.3.2.4.2). Es sind jedoch alle Ereignisse vor, unter und nach Notfallmedikation von Interesse. Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) liegen in den zugehörigen Studienberichten zusätzliche Auswertungen vor, in denen die Ereignisse unter und nach Notfallmedikation einfließen und die nur kleine Abweichungen zur Auswertung bei Ausschluss dieser Ereignisse zeigten. Dasselbe Verhalten wird für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 54 mg/dl) angenommen. Aus diesen Gründen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung beide genannten Operationalisierungen eingeschlossen und zusammenfassend interpretiert. Für den Endpunkt „nicht schwere, symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)“ werden abweichend vom pU Auswertungen über den gesamten Beobachtungszeitraum von 164 Wochen herangezogen.

In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pU im Dossier, übereinstimmend mit der im Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA) [8], 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 intravenöse Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Aus dem Studienbericht ist jedoch ersichtlich, dass die einzige in der

Studie aufgetretene schwere Hypoglykämie ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war und somit per Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses davon auszugehen ist, dass es sich bei der notwendigen Fremdhilfe um medizinische Hilfe handelte. Aus diesem Grunde ist davon auszugehen, dass eine adäquate Operationalisierung vorliegt, die für die Bewertung herangezogen wird. Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien werden abweichend vom pU ebenfalls Auswertungen über den gesamten Beobachtungszeitraum von 164 Wochen herangezogen.

Weitere Nebenwirkungen:

Der pU stellt in Modul 4 B des Dossiers weitere spezifische Nebenwirkungen dar. Dies sind Reaktionen an der Injektionsstelle und Pankreatitis. Er begründet die Auswahl der Einzelereignisse nicht. Für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle findet sich lediglich in der Beschreibung des Zusatznutzens (Modul 4 B, Abschnitt 4.4.2) der Hinweis, dass Reaktionen an der Injektionsstelle bei injizierbaren Therapien unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse seien. Für Pankreatitis gibt der pU bei der Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCTs (Modul 4 B, Abschnitt 4.3.1.3.3) ebenfalls den Hinweis, dass Pankreatitis ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse sei. Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Bewertung die in der Studie HARMONY 3 häufig aufgetretenen UEs aufgelistet (siehe Anhang A). Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Auf dieser Basis wurde in die vorliegende Dossierbewertung folgendes spezifisches UE eingeschlossen:

- Reaktionen an der Injektionsstelle

In Modul 4 B operationalisiert der pU Reaktionen an der Injektionsstelle als Anzahl der Patienten, die Reaktionen an der Injektionsstelle bis mindestens Woche 104 aufwiesen. Reaktionen an der Injektionsstelle wurden mithilfe von mehreren MedDRA Terms klassifiziert und beinhalteten entweder Ereignisse mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder andere lokale Ereignisse, die von den Prüfarzten als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz. Berücksichtigt sind Ereignisse für alle Patienten im genannten Zeitraum. Dem Vorgehen des pU, diejenigen Ereignisse, die vom Prüfarzt als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, heranzuziehen, wird gefolgt, da sie das Konzept der Reaktionen an der Injektionsstelle umfassender abbilden als das einzelne PT Reaktionen an der Injektionsstelle. Zudem war diese Operationalisierung im Studienprotokoll der Studie HARMONY 3 präspezifiziert.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU legt in Modul 4 B seines Dossiers Subgruppenanalysen für einen Teil der in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte vor. Damit liegen Subgruppenanalysen ausschließlich für den im Dossier dargestellten Auswertungszeitraum vor, zu dem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht haben, nicht aber für den gesamten Beobachtungszeitraum von 164 Wochen.

2.8.3.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) herangezogen.

2.8.3.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) herangezogen.

2.8.3.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU stellt zusätzliche Ergebnisse abgeschlossener Phase-III-Studien aus seinem Zulassungsprogramm in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.2.3) dar. Dabei greift er auf seinen Studienpool (Modul 4 B, Tabellen 4-169 und 4-5) zurück. Die Angaben des pU im Dossier zu den weiteren Studien HARMONY 2, HARMONY 4, HARMONY 6, HARMONY 7 und HARMONY 8 werden nicht weiter kommentiert, da sie keine Relevanz für die vorliegende Fragestellung B haben.

2.8.3.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.8.3.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU zieht für die Darstellung des Zusatznutzens in Modul 4 B seines Dossiers die Studie HARMONY 3 heran. Diese schätzt er als von hoher Qualität und potenziell niedrig verzerrt ein. Er führt weiterhin aus, dass auch durch die nachträgliche Analyse von lediglich 2 der 4 Studienarme aus seiner Sicht die Studienqualität erhalten bleibe. Er geht bei der Aussagekraft seiner Nachweise von der höchsten Evidenzstufe (1b) der Studie aus. Die von ihm erhobenen Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen schätzt der pU alle als niedrig verzerrt ein.

Der Aussage des pU, dass die Studie die Evidenzstufe 1b besitzt, wird zugestimmt. Allerdings wird der Einschätzung des pU zu einem niedrigen Verzerrungspotenzial aller Endpunkte nicht gefolgt. Das Verzerrungspotenzial für die Hypoglykämie-Endpunkte wird als hoch eingeschätzt. Dies begründet sich im Therapieregime von Glimепirid (relativ hohe fixe Anfangsdosis von 2 mg Glimепirid; Therapieintensivierung in Form einer einmaligen Dosiserhöhung um gleich 2 Dosis-schritte von 2 mg auf 4 mg) in der Studie HARMONY 3.

2.8.3.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Kombination Albiglutid + Metformin gegenüber Glimperid + Metformin. Er gründet diese Einschätzung auf die Analyse der Endpunkte glykämische Kontrolle, Hypoglykämien und Gewichtsveränderungen.

Dabei beruht der beanspruchte Zusatznutzen maßgeblich auf den Ergebnissen zu den Hypoglykämie-Endpunkten (bis mindestens Woche 104). Der pU leitet für alle 6 von ihm im Dossier dargestellten Operationalisierungen (schwere Hypoglykämien; nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien, Blutzucker ≤ 70 mg/dl; nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien, Blutzucker ≤ 54 mg/d; nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien, Blutzucker ≤ 70 mg/dl; nicht schwere bestätigte Hypoglykämien, Blutzucker ≤ 54 mg/dl) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Des Weiteren leitet der pU auf Basis der Ergebnisse zu den Endpunkten der glykämischen Kontrolle – HbA1c-Wertveränderung vom Ausgangswert bis mindestens Woche 104 und HbA1c-Behandlungsziel $< 7,5\%$ (bis mindestens Woche 104) - jeweils einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab. Für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle sieht der pU den aus den Ergebnissen resultierenden Hinweis auf einen größeren Schaden von Albiglutid als nicht quantifizierbar an. Er begründet dies damit, dass es sich beim Komparator um eine orale Vergleichstherapie handele. Aufgrund der Ergebnisse zum Endpunkt Gewichtsveränderung bis Woche 104 leitet der pU einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU.

Abweichend vom Vorgehen des pU werden nur schwere Hypoglykämien und nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert von ≤ 70 mg/dl und ≤ 54 mg/d zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Des Weiteren werden diese Endpunkte entgegen der Einschätzung des pU als hoch verzerrt angesehen mit der Konsequenz, dass für die eingeschlossenen Hypoglykämie-Endpunkte in der vorliegenden Dossierbewertung maximal ein Anhaltspunkt abgeleitet werden kann.

Weiterhin handelt es sich bei dem Endpunkt HbA1c-Wert um ein Surrogat. Damit ein Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist eine adäquate Validierung erforderlich (siehe Abschnitt 2.8.3.2.9.4), die vom pU jedoch nicht vorgelegt

wird (siehe Modul 4 B, Abschnitt 4.5.4). Der Endpunkt wird daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Abweichend vom Vorgehen des pU wird für die vorliegende Bewertung der Endpunkt Gewicht nur ergänzend dargestellt und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Darüber hinaus wurde für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten Zeitraum für die Bewertung herangezogen.

Die aufgrund dieser Konsequenzen erstellte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid + Metformin ist Abschnitt 2.4.3 zu entnehmen.

2.8.3.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.8.3.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) eingesetzt.

2.8.3.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) herangezogen.

2.8.3.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.8.3.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zum Surrogatendpunkt HbA1c-Wert und leitet auch Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis dieses Endpunkts ab. Er verzichtet auf eine Surrogatvalidierung und beruft sich darauf, dass es sich beim HbA1c-Wert um den primären Endpunkt der Studie HARMONY 3 und um einen wichtigen Parameter für die Beurteilung der Hypoglykämien handle. Dieser Einschätzung des pU wird insofern nicht gefolgt, dass der HbA1c-Wert nicht als eigener relevanter Endpunkt herangezogen wird, sondern ausschließlich zur Beurteilung der Hypoglykämien.

Damit ein Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist in der Regel eine adäquate Validierung erforderlich. Für die Validierung ist eine hohe Korrelation zwischen den Effekten einer Intervention auf das Surrogat und den patientenrelevanten

Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll, nachzuweisen. Relevante Validierungsstudien wurden vom pU jedoch nicht vorgelegt.

2.8.4 Kommentar zur Fragestellung C: Albiglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung C bezieht sich auf die Anwendung von Albiglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn zusammen mit Diät und Bewegung diese den Blutzucker nicht ausreichend senken [4].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat Metformin + Humaninsulin (nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA für die Kombination von Albiglutid mit Metformin und Sulfonylharnstoff. Er beschreibt in Abschnitt 3.1.2 in Modul 3 C seines Dossiers zwar, dass Insulinanaloga ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kämen und damit alle Insuline als zweckmäßige Vergleichstherapie gelten müssten. Er zieht hieraus jedoch keine Konsequenzen und hält an seiner Wahl, Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, fest. Daher werden die Argumente des pU zur Eignung von Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie hier nicht weiter kommentiert. Für weitere Kombinationen von Albiglutid mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Sulfonylharnstoff) benennt der pU keine zweckmäßige Vergleichstherapie.

Des Weiteren bezieht er sich auch in seiner Fragestellung sowie in seinen Ein- und Ausschlusskriterien in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 in Modul 4 C seines Dossiers auf Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) als Vergleichstherapie. Der Wahl des pU hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gefolgt.

Studienpool und Zusatznutzen

Der pU identifiziert keine geeignete Studie zu Albiglutid in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Humaninsulin + Metformin). Der Einschätzung des pU zum Fehlen geeigneter Studien wird gefolgt.

Der pU beansprucht für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen. Die Angaben des pU im Dossier zu dieser Fragestellung werden daher nicht weiter kommentiert.

2.8.5 Kommentar zur Fragestellung D: Albiglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung D bezieht sich auf die Anwendung von Albiglutid zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in der Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne andere blutzuckersenkende Arzneimittel, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken [4].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie / Fragestellung

Der G-BA hat Metformin + Humaninsulin (nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA. Er beschreibt in Abschnitt 3.1.2 in Modul 3 D seines Dossiers zwar, dass Insulinanaloga ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kämen und damit alle Insuline als zweckmäßige Vergleichstherapie gelten müssten. Er zieht hieraus jedoch keine Konsequenzen und hält an seiner Wahl, Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, fest. Des Weiteren bezieht sich der pU auch in seiner Fragestellung sowie in seinen Ein- und Ausschlusskriterien in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 in Modul 4 D seines Dossiers stets auf Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) als Vergleichstherapie. Der Festlegung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gefolgt. Die Argumente des pU zur Eignung von Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie werden hier nicht weiter kommentiert.

Der pU formuliert als Fragestellung die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Basis einer Intervention in der Add-on-Kombinationstherapie mit Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit weicht der pU von der Zulassung von Albiglutid ab, die eine Kombination mit Basalinsulin, ohne Festlegung auf einen bestimmten Insulintyp vorsieht. Abweichend von der Festlegung des pU wird daher in Fragestellung D der vorliegenden Bewertung der Zusatznutzen einer Kombination von Albiglutid mit Basalinsulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet.

Studienpool und Zusatznutzen

Der pU identifiziert keine Studie, die zur Darstellung des Zusatznutzens von Albiglutid für die Fragestellung D geeignet ist. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Die Angaben des pU im Dossier zu dieser Fragestellung werden daher nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in den Modulen 3 A bis 3 D jeweils im Abschnitt 3.2 des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar dargestellt worden. Laut Fachinformation kann Albiglutid bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet werden. Dabei ist die Anwendung in der Monotherapie bei Patienten angezeigt, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Albiglutid kann auch mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin kombiniert werden, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [4].

Der pU teilt die Zielpopulation in 4 Patientengruppen auf:

- I 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 (Albiglutid-Monotherapie)
- II Kombination mit Metformin, wenn dieses zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt (Albiglutid in Kombination mit Metformin)
- III Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (Albiglutid in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff)
- IV Kombination mit Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika

Im Gegensatz dazu teilt das Institut die Zielpopulation in 4 andere Fragestellungen auf: (siehe Tabelle 4 in Abschnitt 2.2). Die Aufteilung des pU deckt nicht das gesamte Anwendungsgebiet ab. Sowohl für die Zweifach- als auch für die Mehrfachkombination sind weitere Arzneimittel mit Albiglutid kombinierbar. Entsprechend der Fachinformation [4] ist z. B. eine Kombinationstherapie aus Albiglutid und einem Sulfonylharnstoff nicht ausgeschlossen (Patientengruppe II), die der pU aber vernachlässigt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt den therapeutischen Bedarf dahingehend, dass Albiglutid im Vergleich zu den anderen Arzneimitteln den Blutzucker und das Körpergewicht senkt und Hypoglykämien vermeidet.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU erläutert, dass es nur eingeschränkt Daten zur Epidemiologie gibt. Er bezieht sich daher auf Prävalenzangaben aus Beschlüssen zu Diabetes-Arzneimitteln vom G-BA [9-13]. Auf Basis der vom G-BA festgelegten Anzahl der GKV-Zielpopulation geht der pU davon aus, dass sie um 2,57 % pro Jahr ansteigt. Er begründet die Steigerung damit, dass laut RKI zwischen 1998 und 2011 die Prävalenz des Diabetes mellitus um 38 % zugenommen hat [14,15].

Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU

Patientengruppe ^a	GKV-Zielpopulation im Beschluss	Quelle(n)	GKV-Zielpopulation im Dossier des pU
Albiglutid-Monotherapie	522 500	[9-11]	535 563
Albiglutid in Kombination mit Metformin	634 600	[9-13]	650 908
Albiglutid in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	62 400	[9-13]	64 004
Albiglutid in Kombination mit Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika	170 100	[12]	174 353
a: Kodierung des pU im Dossier GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich nachvollziehbar. Die Nachberechnung lässt vermuten, dass der pU eine Steigerung von 2,57 % für die zweite und dritte Patientengruppe angesetzt hat, während er eine Steigerung von 2,50 % für die erste und vierte Patientengruppe angesetzt hat. Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation für die jeweilige Patientengruppe ist in der Größenordnung dennoch plausibel.

Jedoch deckt die Aufteilung des pU nicht das gesamte Anwendungsgebiet ab. Es handelt es sich um eine Unterschätzung, wenn man berücksichtigt, dass es weitere Zweifach- und Mehrfachkombinationen von Albiglutid und blutzuckersenkenden Arzneimitteln gibt. Diese Unterschätzung kann mangels Angaben im Dossier nicht quantifiziert werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation u. a. aufgrund Veränderungen der Altersstruktur der Bevölkerung in den nächsten Jahren zunimmt. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.7 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in den Modulen 3 A bis 3 D jeweils im Abschnitt 3.3 des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für die Behandlungsdauer von Albiglutid und der zweckmäßigen Vergleichstherapien geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Diese Angaben sind korrekt.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen.

3.2.3 Kosten

Albiglutid ist mit Stand vom 01.10.2014 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten der weiteren Arzneimittel entsprechen korrekt dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2014.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU orientiert sich an den G-BA-Beschlüssen und gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Metformin und Sulfonylharnstoff an. Die fachinformationsgetriebenen notwendigen GKV-Leistungen sind dennoch anzugeben.

Für Humaninsulin und Insulin glargin berücksichtigt der pU die Kosten für Lanzetten, Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln. Die Berücksichtigung der Kosten für Lanzetten, Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln sind nachvollziehbar, weisen jedoch einige Mängel auf. Erstens wird nicht die wirtschaftlichste Packung für Blutzuckerteststreifen ausgewählt. Zweitens sollte Insulin glargin laut Fachinformation [16] 1-mal täglich verabreicht werden, was der pU nicht berücksichtigt hat. Drittens lassen sich die Kosten per annum für Lanzetten, Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln nicht reproduzieren. In den Nachberechnungen ergab sich zum Teil die Hälfte der vom pU angegebenen Kosten. Die Ursache dieser Diskrepanz ist unklar.

Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation Kosten für Blutzuckermessgerät und Stechhilfe sowie bei Humaninsulin Kosten für Insulinpens bzw. Kolbenspritzen veranschlagt werden. Die Kosten sind auf Grundlage des Dossiers nicht zu beziffern und werden daher nicht quantifiziert.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Albiglutid sind nachvollziehbar und plausibel. Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Metformin und Sulfonylharnstoff stellen eine Unterschätzung dar, da der pU die fachinformationsgetriebenen notwendigen GKV-Leistungen nicht berücksichtigt. Weiterhin errechnet das Institut auf der gleichen Datenbasis geringfügig höhere Jahrestherapiekosten pro Patient als der pU für die Therapien Albiglutid + Insulin glargin (+ OAD) und Humaninsulin (+ Metformin). Dies bezieht sich ausschließlich auf die untere Spanne der angegebenen Kosten. Die Nachberechnung lässt vermuten, dass der pU für den Verbrauch von Insulin glargin und Humaninsulin 0,3 bis 1 IE/kg/Tag angesetzt hat statt des von ihm angegebenen Verbrauchs von 0,5 bis 1 IE/kg/Tag.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass 3 Jahre nach Markteinführung ca. 43 000 GKV-Patienten mit Albiglutid behandelt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU orientiert sich an den G-BA-Beschlüssen und seine Angaben sind grundsätzlich nachvollziehbar. Die Aufteilung des pU deckt nicht das gesamte Anwendungsgebiet ab. Entsprechend der Fachinformation [4] ist beispielsweise eine Kombinationstherapie aus Albiglutid und einem Sulfonylharnstoff nicht ausgeschlossen, die der pU aber vernachlässigt.

Die Jahrestherapiekosten für Albiglutid sind nachvollziehbar und plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Metformin und Sulfonylharnstoff stellen eine Unterschätzung dar, da der pU die fachinformationsgetriebenen notwendigen GKV-Leistungen nicht berücksichtigt. Die Jahrestherapiekosten von Humaninsulin und Insulin glargin sind aufgrund unklarer Angaben zum Verbrauch und zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen mangelhaft.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.8, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers macht der pU Angaben zum Wirkmechanismus von Albiglutid und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander. Die Beschreibung ist ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus hinreichend dar.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in den Modulen 3 A bis 3 D jeweils im Abschnitt 3.4 des Dossiers.

Die Angaben in den jeweiligen Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (z. B. Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan im EPAR) weitgehend umfassend. Die Hinweise zur Aufbewahrung (Abschnitt 6.4 der Fachinformation) und zur Anwendung (Abschnitt 6.6 der Fachinformation) fehlen. Darüber hinaus sind keine Mängel der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Albiglutid 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.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Aus den zugelassenen Anwendungsgebieten ergeben sich insgesamt 4 Fragestellungen. Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid werden getrennt nach diesen 4 Fragestellungen in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: Albiglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	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	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Albiglutid + Metformin Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin), wenn zusammen mit Diät und Bewegung dieses den Blutzucker nicht ausreichend senkt	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid^{a)}) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: gering Zusatznutzen nicht belegt
C	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn zusammen mit Diät und Bewegung diese den Blutzucker nicht ausreichend senken	Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)	Zusatznutzen nicht belegt
D	Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)	Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Der pU wählt keine Alternative aus, legt aber einen Studie gegenüber Glimepirid vor. Damit entspricht Glimepirid der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist fett dargestellt.</p> <p>pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) ^a	Indikation	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^b	Kommentar
Albiglutid-Monotherapie	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	535 563	Der pU orientiert sich an den G-BA-Beschlüssen und seine Angaben sind grundsätzlich nachvollziehbar. Die Aufteilung des pU deckt nicht das gesamte Anwendungsgebiet ab. Entsprechend der Fachinformation [4] ist beispielsweise eine Kombinationstherapie aus Albiglutid und einem Sulfonylharnstoff nicht ausgeschlossen, die der pU aber vernachlässigt.
Albiglutid in Kombination mit Metformin	Kombination mit Metformin, wenn dieses zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt	650 908	
Albiglutid in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken	64 004	
Albiglutid in Kombination mit Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika	Kombination mit Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika	174 353	
a: Kodierung des pU im Dossier b: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Indikation	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^b	Kommentar
Albiglutid	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	1536,52	Die Jahrestherapiekosten für Albiglutid sind nachvollziehbar und plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Metformin und Sulfonylharnstoff stellen eine
Sulfonylharnstoff		13,00–146,61	
Albiglutid + Metformin	Kombination mit Metformin, wenn dieses zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt	1569,70–1636,05	Unterschätzung dar, da der pU die fachinformationsgetriebenen notwendigen GKV-Leistungen nicht berücksichtigt.
Metformin + Sulfonylharnstoff		46,17–246,14	
Albiglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff ^c	Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken	1594,13–1782,66	Die Jahrestherapiekosten von Humaninsulin und Insulin glargin sind aufgrund unklarer Angaben zum Verbrauch und zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen mangelhaft.
Humaninsulin (+ Metformin)		997,07–1661,00	
Albiglutid + Insulin glargin (+ OAD)	Kombination mit Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika	2671,76–3658,08 ^d	
Humaninsulin (+ Metformin)		997,07–1661,00	

a: Kodierung des pU im Dossier
b: Angaben des pU
c: Ausschließlich für Albiglutid + Metformin + Glimperid gibt der pU die Jahrestherapiekosten pro Patient an.
d: Die Untergrenze dieser Spanne basiert auf die Angaben des pU für Albiglutid + Insulin glargin, während die Obergrenze dieser Spanne auf die Angaben des pU für Albiglutid + Insulin glargin + Metformin basiert.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OAD: orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation von Eperzan® ergeben sich folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung:

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.

Die empfohlene Dosis von Eperzan beträgt 30 mg einmal wöchentlich subkutan angewendet. Die Dosis kann abhängig vom individuellen Ansprechen des Blutzuckers auf 50 mg einmal wöchentlich erhöht werden.

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung des Arzneimittels ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, Dosierung und Art der Anwendung, Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Informationen zur Überdosierung. Alle Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in diesen Abschnitten der Fach- und Gebrauchsinformation von Eperzan® beschrieben.

Gemäß der Angaben in Annex II des EPAR (Abschnitt B - Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) handelt es sich bei Eperzan um ein Arzneimittel das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt V.3 Summary Table of risk minimisation measures des EU-Risk-Management-Plans) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte in den Produktinformationstexten, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren. Unter 3.4.4, Tabelle 3-18 werden die einzelnen identifizierten Risiken aufgeführt und angegeben, wie sie in der Fachinformation für Eperzan umgesetzt sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 25.09.2014 [Zugriff: 16.10.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-922/VerfO_2014-06-19.pdf.
3. Sanofi. Amaryl: Fachinformation [online]. 10.2013 [Zugriff: 28.11.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. GlaxoSmithKline. Eperzan 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Eperzan 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 09.2014 [Zugriff: 02.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. 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.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-16 [online]. 13.02.2013 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 152). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
8. American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1245-1249.
9. 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; Sitagliptin [online]. 01.10.2014 [Zugriff: 06.03.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf.
10. 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; Vildagliptin [online]. 01.10.2014 [Zugriff: 06.03.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_BAnz.pdf.

11. 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; Linagliptin [online]. 21.02.2013 [Zugriff: 05.03.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1654/2013-02-21_AM-RL-XII_Linagliptin_BAnz.pdf.
12. 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; Lixisenatid [online]. 05.09.2013. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1806/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid_BAnz.pdf.
13. 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; Saxagliptin [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 06.03.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf.
14. Rathmann W, Scheidt-Nave C, Roden M, Herder C. Typ-2-Diabetes: Prävalenz und Relevanz angeborener und erworbener Faktoren für die Prädiktion. Dtsch Arztebl 2013; 110(19): 331-337.
15. Heidemann C, Du Y, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl 2013; 56(5-6): 668-677.
16. Sanofi. Lantus SoloStar 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 28.11.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A– Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 25: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm)– RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimепirid + Metformin

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%) ^a	
	Albiglutid + Metformin N = 302	Glimепirid + Metformin N = 307
HARMONY 3		
Alle UE	263 (87,1)	261 (85,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	177 (58,6)	166 (54,1)
Infektionen der oberen Luftwege	58 (19,2)	32 (10,4)
Harnwegsinfektion	27 (8,9)	35 (11,4)
Nasopharyngitis	24 (7,9)	30 (9,8)
Bronchitis	24 (7,9)	23 (7,5)
Grippe	21 (7,0)	25 (8,1)
Pharyngitis	17 (5,6)	17 (5,5)
Sinusitis	17 (5,6)	22 (7,2)
Gastroenteritis	20 (6,6)	11 (3,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	121 (40,1)	103 (33,6)
Diarrhö	46 (15,2)	31 (10,1)
Übelkeit	37 (12,3)	25 (8,1)
Obstipation	19 (6,3)	13 (4,2)
Erbrechen	22 (7,3)	13 (4,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	104 (34,4)	101 (32,9)
Arthralgie	25 (8,3)	28 (9,1)
Rückenschmerzen	19 (6,3)	20 (6,5)
Schmerz in einer Extremität	17 (5,6)	21 (6,8)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	20 (6,6)	6 (2,0)
Erkrankungen des Nervensystems	67 (22,2)	76 (24,8)
Kopfschmerz	22 (7,3)	34 (11,1)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	88 (29,1)	69 (22,5)
Ödem peripher	13 (4,3)	25 (8,1)
Reaktionen an der Injektionsstelle	33 (10,9)	9 (2,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm)– RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimепirid + Metformin (Fortsetzung)

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%) ^a	
	Albiglutid + Metformin N = 302	Glimепirid + Metformin N = 307
HARMONY 3		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	65 (21,5)	73 (23,8)
Husten	26 (8,6)	28 (9,1)
Schmerzen im Oropharynx	9 (3,0)	16 (5,2)
Gefäßerkrankungen	45 (14,9)	45 (14,7)
Hypertonie	33 (10,9)	32 (10,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	59 (19,5)	49 (16,0)
Augenerkrankungen	55 (18,2)	55 (17,9)
Katarakt	13 (4,3)	20 (6,5)
psychiatrische Erkrankungen	32 (10,6)	31 (10,1)
Depression	15 (5,0)	10 (3,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	60 (19,9)	58 (18,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23 (7,6)	20 (6,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	48 (15,9)	49 (16,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	16 (5,3)	22 (7,2)
Untersuchungen	40 (13,2)	41 (13,4)
Herzerkrankungen	28 (9,3)	15 (4,9)
a: Es sind alle Ereignisse seit Beginn und innerhalb von 56 Tagen nach Beendigung der Behandlung bis Woche 164 berücksichtigt.		
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (bevorzugte Benennung gemäß MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 26: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm)– RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimепirid + Metformin

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%) ^a	
	Albiglutid + Metformin N = 302	Glimепirid + Metformin N = 307
HARMONY 3		
Alle SUE	44 (14,6)	36 (11,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (3,6)	7 (2,3)
Appendizitis	3 (1,0)	0
Herzerkrankungen	12 (4,0)	5 (1,6)
Myokardinfarkt	3 (1,0)	1 (0,3)
gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,3)	7 (2,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (1,7)	5 (1,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (2,0)	4 (1,3)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (2,0)	3 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (1,7)	2 (0,7)
Gefäßerkrankungen	3 (1,0)	1 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,7)	3 (1,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (1,3)	0
Hyperglykämie	3 (1,0)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,3)	1 (0,3)
a: Es sind alle Ereignisse seit Beginn und innerhalb von 56 Tagen nach Beendigung der Behandlung bis Woche 164 berücksichtigt. N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (bevorzugte Benennung gemäß MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 27: Abbrüche aufgrund von UE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Albiglutid + Metformin vs. Glimpirid + Metformin

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%) ^a	
	Albiglutid + Metformin N = 302	Glimpirid + Metformin N = 307
HARMONY 3		
Alle Abbrüche aufgrund von UE	24 (7,9)	17 (5,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (2,0)	2 (0,7)
gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	7 (2,3)
Herzerkrankungen	3 (1,0)	1 (0,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (1,0)	3 (1,0)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (1,7)	0
Reaktionen an der Injektionsstelle	3 (1,0)	0
a: Es sind alle Ereignisse seit Beginn und innerhalb von 56 Tagen nach Beendigung der Behandlung bis Woche 164 berücksichtigt. N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (bevorzugte Benennung gemäß MedDRA); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus		

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Barthel, Andreas	ja	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Westermann, Sabine Deutscher Diabetiker Bund e. V.	nein	nein / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?