

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Albiglutid (Eperzan[®])

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 1

**Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier**

Stand: 29.09.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	24
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	28
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	37
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	46

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	23
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – HARMONY 3	29
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	42
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	43
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	43
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	43
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	45

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Zeitverlauf der glykämischen Kontrolle (HbA1c).....	34
Abbildung 1-2: Zeitverlauf der Hypoglykämien (nicht schwere symptomatische).....	34

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
CKD	Chronic Kidney Disease
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGIM	Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
EPAR	European Public Assessment Report
Exenatid LAR	Exenatid long-acting release
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon like Peptid-1
GSK	GlaxoSmithKline
HbA1c	Glycosyliertes Hämoglobin
I.E.	Internationale Einheiten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
MACE	Major Adverse Cardiac Events
OAD	Orales Antidiabetikum
RCT	randomisierten kontrollierten Studien
SGLT-2	Sodium-glucose linked transporter 2
SH	Sulfonylharnstoff
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TZD	Thiazolidinedion
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Anschrift:	Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Victoria Unmüßig
Position:	Manager Gesundheitsökonomie
Adresse:	Prinzregentenplatz 9, D-81675 München
Telefon:	+49 89 36044 8760
Fax:	+49 89 36044 98760
E-Mail:	Victoria.v.unmuessig@gsk.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Anschrift:	Currabinny, Carrigaline, County Cork, Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Albiglutid
Handelsname:	Eperzan®
ATC-Code:	A10BX13

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Albiglutid gehört zur Klasse der GLP-1-Rezeptor Agonisten, die die glukoseabhängige Insulinsekretion steigern und die Magenentleerung verlangsamen.

Albiglutid ist ein lang wirksamer GLP-1-Rezeptor Agonist, der durch genetische Fusion eines DPP-4 resistenten GLP-1 Dimers mit humanem Albumin entsteht. Die GLP-1 Sequenz wurde so verändert, dass Resistenz gegenüber Proteolyse durch DPP-4 entstand; außerdem wurde durch die Fusion an humanes Albumin die Halbwertszeit gesteigert, so dass basierend auf beiden Mechanismen eine einmal wöchentliche Dosierung möglich ist. Inkretin-basierte Therapien, wie GLP-1-Analoga, steigern glukoseabhängig die Insulinsekretion von pankreatischen Betazellen. Gleichzeitig wird - ebenfalls glukoseabhängig - die Glucagonsekretion gesenkt. Außerdem verringert GLP-1 den Appetit, verlängert die Magenentleerungszeit, senkt die Dünndarmmotilität und senkt die Rate der Glukose-Absorption. Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes ist der physiologische postprandiale Anstieg von GLP-1 reduziert oder er fehlt ganz. Aus diesem Grund erscheint ein Ersatz oder eine Supplementierung von GLP-1 bei diesen Patienten sinnvoll.

Die anderen GLP-1-Rezeptor-Agonisten der Substanzklasse weisen einen vergleichbaren Wirkmechanismus wie Albiglutid auf. Dabei ist Exenatid zweimal täglich, Exenatid LAR einmal wöchentlich, Liraglutid einmal täglich und Lixisenatid einmal täglich anzuwenden. Inwieweit Albiglutid als relativ großes Molekül ebenfalls wie andere GLP-1-Analoga die Blut-Hirn-Schranke passieren kann ist derzeit Gegenstand wissenschaftlicher

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Untersuchungen. Dieser Unterschied könnte ggf. unterschiedliche Wirkungen auf das Körpergewicht und gastrointestinale Nebenwirkungen erklären.

Darüber hinaus gibt es weitere Substanzklassen, die zur Behandlung des Typ 2 Diabetes (T2DM) eingesetzt werden, häufig auch als Kombinationspartner von GLP-1-Rezeptor-Agonisten. Der Wirkmechanismus von Metformin, Sulfonylharnstoff, Alpha-Glukosidasehemmern, DPP-4-Inhibitoren, SGLT2-Inhibitoren, Gliniden, Glitazonen, Insulinen wird unter 2.1.2 erläutert.

Albiglutid ist der einzige GLP-1-Rezeptor-Agonist mit einer Zulassung in der Monotherapie.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Eperzan ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als:</p> <p><u>Monotherapie</u> Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird.</p> <p><u>Kombinationstherapie</u> In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).</p>	21. März 2014	A-D
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Folgende Verweise sind im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ in der Fachinformation enthalten:

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Es gibt keine therapeutischen Erfahrungen mit Eperzan bei Patienten mit Typ 1 Diabetes und Eperzan soll bei diesen Patienten nicht angewendet werden. Eperzan soll nicht zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Akute Pankreatitis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. In klinischen Studien wurde im Zusammenhang mit Eperzan über Fälle von akuter Pankreatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten müssen über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis aufgeklärt werden. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis muss die Behandlung mit Eperzan ausgesetzt werden; falls sich die Pankreatitis bestätigt, soll die Behandlung mit Eperzan nicht wiederaufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Hypoglykämien

Bei Anwendung von Eperzan in Kombination mit Insulinsekretagoga (wie Sulfonylharnstoffen) oder Insulin ist das Hypoglykämierisiko erhöht. Daher muss gegebenenfalls die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins reduziert werden, um das Hypoglykämierisiko zu verringern (siehe Abschnitte 4.2, 4.8).

Schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein. Eperzan wurde nicht bei Patienten mit schwerer Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (einschließlich schwerer Gastroparese) untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Einschränkung der Nierenfunktion

Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, die Eperzan erhielten, litten häufiger an Durchfall, Übelkeit und Erbrechen als Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion. Derartige gastrointestinale Ereignisse können eine Dehydratation und Verschlechterung der Nierenfunktion nach sich ziehen.

Beendigung der Behandlung

Nach Beendigung der Behandlung kann die Wirkung von Eperzan anhalten, da die Albiglutid-Plasmakonzentration nur langsam über ungefähr 3 bis 4 Wochen abnimmt. Dies ist bei der Wahl und Dosierung anderer Arzneimittel entsprechend zu berücksichtigen, da Nebenwirkungen, und zumindest teilweise, die Wirkung fortbestehen können, bis die Albiglutid-Konzentration abnimmt.

Patientengruppen, bei denen das Arzneimittel nicht untersucht wurde

Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III – IV. Eperzan wurde nicht in Kombination mit prandialem Insulin, Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitoren oder Natrium/Glucose-Cotransporter-2-(SGLT2)-Inhibitoren untersucht. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Albiglutid in Kombination mit Thiazolidindionen allein, Sulfonylharnstoffen + Thiazolidindionen bzw. Metformin + Sulfonylharnstoffen + Thiazolidindionen vor.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 0,5-ml-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Andere Antidiabetika, exkl. Insuline. ATC-Code: A10BX13

Wirkmechanismus

Albiglutid ist ein Agonist des GLP-1-Rezeptors und steigert die glukoseabhängige Insulinsekretion. Albiglutid verlangsamt außerdem die Magenentleerung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Blutzuckerkontrolle**

Eperzan senkt den Nüchternblutzuckerspiegel und verringert postprandiale Blutzuckerexkursionen. Der größte Teil der beobachteten Senkung des Nüchternblutzuckerspiegels ist nach einer Einzeldosis zu beobachten. Dies steht im Einklang mit dem pharmakokinetischen Profil von Albiglutid.

Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, die 2 Gaben Albiglutid 32 mg (Tag 1 und Tag 8) erhielten, wurde an Tag 9 eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Reduktion (24 %) der $AUC_{(0,5-4,5h)}$ des postprandialen Blutzuckerspiegels nach einem Standardfrühstück beobachtet.

Eine Einzeldosis Albiglutid 50 mg hatte keinen Einfluss auf die gegenregulierende Hormonantwort von Glucagon, Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol oder Wachstumshormon auf eine Hypoglykämie.

Magenmotilität

Nach Gabe einer 100-mg-Einzeldosis an gesunde Probanden verlangsamte Albiglutid die Magenentleerung im Vergleich zu Placebo sowohl in Bezug auf feste Stoffe als auch auf Flüssigkeiten. Bezogen auf feste Stoffe verlängerte sich die $t_{1/2}$ der Magenentleerung von 1,14 h auf 2,23 h ($p = 0,0112$). Bezogen auf Flüssigkeiten verlängerte sich die $t_{1/2}$ der Magenentleerung von 0,28 h auf 0,69 h ($p = 0,0018$).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In 8 aktiv- oder placebo-kontrollierten klinischen Phase-III-Studien erhielten insgesamt 2.365 Patienten mit Typ 2 Diabetes Eperzan und 2.530 Patienten erhielten andere Studienmedikationen. In den Studien wurde die einmal wöchentliche Anwendung von Eperzan 30 mg und 50 mg untersucht, wobei in 5 der 8 Studien eine optionale Aufdosierung von 30 mg (einmal wöchentlich) auf 50 mg (einmal wöchentlich) Eperzan erlaubt war. Bezogen auf alle 8 klinischen Studien waren bei Berücksichtigung aller Behandlungsgruppen insgesamt 19 % der Patienten ($n = 937$) 65 Jahre oder älter und 2 % ($n = 112$) 75 Jahre oder älter; 52 % der Patienten waren männlich und der mittlere Body-Mass-Index (BMI) betrug 33 kg/m^2 . Siebenundsechzig Prozent der Patienten waren kaukasischer, 15 % afroamerikanischer/afrikanischer, 11 % asiatischer und 26 % hispanischer/Latino-Abstammung.

In demographischen Untergruppen (Alter, Geschlecht, Rasse/ethnische Zugehörigkeit, Dauer des Diabetes) wurden insgesamt keine Unterschiede bei der Wirkung auf den Blutzuckerspiegel oder das Körpergewicht beobachtet.

Monotherapie

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 3-jährigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multicenterstudie ($n = 296$) bei Patienten untersucht, deren Blutzucker durch Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Die Patienten wurden zu Eperzan 30 mg einmal wöchentlich, Eperzan 30 mg einmal wöchentlich mit Aufdosierung auf 50 mg einmal wöchentlich in Woche 12 oder Placebo randomisiert (1:1:1). Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert. Die Behandlung mit Eperzan 30 mg und 50 mg s.c. einmal wöchentlich resultierte in einer statistisch signifikanten Reduktion des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 verglichen mit Placebo. Die Änderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert war unter 30 mg (0,9 %) und 50 mg Eperzan (1,1 %) einmal wöchentlich auch nach 6 Monaten statistisch signifikant (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2. Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie nach 52 Wochen zu zwei Eperzan-Dosen (30 oder 50 mg s.c. wöchentlich) als Monotherapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Eperzan 30 mg wöchentlich	Eperzan 50 mg wöchentlich	Placebo
ITT^a (n)	<i>n = 100</i>	<i>n = 97</i>	<i>n = 99</i>
HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,05	8,21	8,02
Änderung in Woche 52 ^b	-0,70	-0,9	+0,2
Differenz zu Placebo ^b (95 %-KI)	-0,8 (-1,1; -0,6) ^c	-1,0 (-1,3; -0,8) ^c	
Patienten (%), die einen HbA _{1c} < 7 % erreichten	49	40	21
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert (Mittelwert)	96	97	96
Änderung in Woche 52 ^b	-0,4	-0,9	-0,7
Differenz zu Placebo ^b (95 %-KI)	0,3 (-0,9; 1,5)	-0,2 (-1,4; 1,0)	

^a „Intent-to-treat“-Population – Last Observation Carried Forward

^b Adjustierter Mittelwert

^c $p < 0,05$ für den Behandlungsunterschied

Kombinationstherapie

Add-on-Therapie zu Metformin

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 3-jährigen, randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie ($n = 999$) untersucht. In der Studie wurde Eperzan 30 mg s.c. einmal wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg einmal wöchentlich nach mindestens 4 Wochen) mit Sitagliptin 100 mg pro Tag, Glimepirid 2 mg pro Tag (mit optionaler Aufdosierung auf 4 mg pro Tag) oder Placebo verglichen, jeweils bei einer Hintergrundtherapie mit Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag. Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} nach 2 Jahren gegenüber dem Ausgangswert verglichen mit Placebo. Tabelle 3 enthält die Ergebnisse aus Woche 104. Eperzan zeigte eine Senkung des Blutzuckerspiegels und war Placebo, Sitagliptin bzw. Glimepirid im Hinblick auf die Reduktion des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert statistisch überlegen (siehe Tabelle 3).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 3. Ergebnisse einer placebokontrollierten Vergleichsstudie nach 104 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) vs. Sitagliptin 100 mg pro Tag und Glimepirid 2 bis 4 mg pro Tag als Add-on-Therapie bei Patienten, die durch Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag nicht ausreichend eingestellt waren

	Eperzan 30 mg/50 mg wöchentlich + Metformin ≥ 1.500 pro Tag	Placebo + Metformin ≥ 1.500 pro Tag	Sitagliptin 100 mg pro Tag + Metformin ≥ 1.500 pro Tag	Glimepirid 2 bis 4 mg pro Tag + Metformin ≥ 1.500 pro Tag
ITT^a (n)	297	100	300	302
HbA_{1c} (%)				
Ausgangswert (Mittelwert)	8,1	8,1	8,1	8,1
Änderung in Woche 104 ^b	-0,6	+0,3	-0,3	-0,4
Differenz zu Placebo + Metformin ^b , (95 %-KI)	-0,9 (-1,2; -0,7) ^c			
Differenz zu Sitagliptin + Metformin ^b , (95 %-KI)	-0,4 (-0,5; -0,2) ^c			
Differenz zu Glimepirid + Metformin ^b , (95 %-KI)	-0,3 (-0,5; -0,1) ^c			
Anteil, der einen HbA _{1c} < 7 % erreichte	39	16	32	31
Körpergewicht (kg)				
Ausgangswert (Mittelwert)	90	92	90	92
Änderung in Woche 104 ^b	-1,2	-1,0	-0,9	+1,2
Differenz zu Placebo + Metformin ^b , (95 %-KI)	-0,2 (-1,1; 0,7)			
Differenz zu Sitagliptin + Metformin ^b , (95 %-KI)	-0,4 (-1,0; 0,3)			
Differenz zu Glimepirid + Metformin ^b , (95 %-KI)	-2,4 (-3,0; -1,7) ^c			

^a „Intent-to-treat“-Population – Last Observation Carried Forward

^b Adjustierter Mittelwert

^c $p < 0,05$ für den Behandlungsunterschied

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Add-on-Therapie zu Pioglitazon

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 3-jährigen, randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie (n = 299) untersucht. In dieser Studie wurde Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich bei Patienten, die durch Pioglitazon ≥ 30 mg pro Tag (mit oder ohne Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag) nicht ausreichend eingestellt waren, mit Placebo verglichen.

Nach 52 Wochen resultierte die Behandlung mit Eperzan in statistisch signifikanten Reduktionen des HbA_{1c} (-0,8 % unter Eperzan vs. -0,1 % unter Placebo; $p < 0,05$) und des NPG (-1,3 mmol/l unter Eperzan vs. +0,4 mmol/l unter Placebo; $p < 0,05$) gegenüber dem Ausgangswert verglichen mit Placebo. Die Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4. Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie nach 52 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich als Add-on-Therapie bei Patienten, die durch Pioglitazon ≥ 30 mg pro Woche \pm Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag nicht ausreichend eingestellt waren

	Eperzan 30 mg wöchentlich + Pioglitazon ≥ 30 mg pro Tag (+/- Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag)	Placebo + Pioglitazon ≥ 30 mg pro Tag (+/- Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag)
ITT^a (n)	n = 150	n = 149
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert (Mittelwert)	8,1	8,1
Änderung in Woche 52 ^b	-0,8	
Differenz zu Placebo + Pioglitazon ^b (95 %-KI)	-0,8 (-1,0; -0,6) ^c	-0,05
Anteil, der einen HbA _{1c} < 7 % erreichte	44	15
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (Mittelwert)	98	100
Änderung in Woche 52 ^b	0,3	+0,5
Differenz zu Placebo + Pioglitazon ^b (95 %-KI)	-0,2 (-1,2; 0,8)	

^a „Intent-to-treat“-Population – Last Observation Carried Forward

^b Adjustierter Mittelwert

^c $p < 0,05$ für den Behandlungsunterschied

Add-on-Therapie zu Metformin plus einem Sulfonylharnstoff

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 3-jährigen, randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie (n = 657) untersucht. In der Studie wurde Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich nach mindestens 4 Wochen) mit Placebo oder Pioglitazon 30 mg pro Tag (mit optionaler Aufdosierung auf 45 mg/Tag) verglichen, jeweils bei einer Hintergrundtherapie mit Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag plus Glimperid 4 mg pro Tag. Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo. Nach 52 Wochen resultierte die Behandlung mit Eperzan in einer statistisch signifikanten Reduktion des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert verglichen mit Placebo. Die Behandlung mit Eperzan erreichte für den HbA_{1c} nicht das präspezifizierte Kriterium für Nichtunterlegenheit (Grenzwert von 0,3 %) gegenüber Pioglitazon. Die Änderung des Körpergewichts unter Eperzan unterschied sich nicht signifikant von der Änderung unter Placebo, war aber signifikant geringer im Vergleich zu Pioglitazon (siehe Tabelle 5).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 5. Ergebnisse einer placebokontrollierten Vergleichsstudie nach 52 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg einmal wöchentlich) vs. Pioglitazon 30 mg pro Tag (mit optionaler Aufdosierung auf 45 mg/Tag) als Add-on-Therapie bei Patienten, die durch Metformin + einen Sulfonylharnstoff (Glimepirid 4 mg pro Tag) nicht ausreichend eingestellt waren

	Eperzan 30 mg/50 mg wöchentlich + Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag + Glimepirid 4 mg pro Tag	Placebo + Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag + Glimepirid 4 mg pro Tag	Pioglitazon + Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag + Glimepirid 4 mg pro Tag
ITT^a (n)	269	115	273
HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert (Mittelwert)	8,2	8,3	8,3
Änderung in Woche 52 ^b	-0,6	+0,33	-0,80
Differenz zu Placebo + Met + Glim ^b (95 %-KI)	-0,9 (-1,1; -0,7) ^c		
Differenz zu Pioglitazon + Met + Glim ^b (95 %-KI)	0,3 (0,1; 0,4)		
Anteil, der einen HbA _{1c} < 7 % erreichte	30	9	35
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert (Mittelwert)	91	90	91
Änderung in Woche 52 ^b	-0,4	-0,4	+4,4
Differenz zu Placebo + Met + Glim ^b (95 %-KI)	-0,03 (-0,9; 0,8)		
Differenz zu Pioglitazon + Met + Glim ^b (95 %-KI)	-4,9 (-5,5; -4,2) ^c		

^a „Intent-to-treat“-Population – Last Observation Carried Forward

^b Adjustierter Mittelwert

^c $p < 0,05$ für den Behandlungsunterschied

Add-on-Therapie zu Insulin glargin

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 52-wöchigen, randomisierten, offenen Multicenterstudie, die auf Nichtunterlegenheit ausgelegt war, untersucht (n = 563). In dieser Studie wurde Eperzan 30 mg s.c. einmal wöchentlich (mit Aufdosierung auf 50 mg, wenn nach 8 Wochen keine adäquate Blutzuckerkontrolle erreicht war) mit prandialem Insulin lispro (angewendet täglich zu den Mahlzeiten, beginnend mit einer Standarddosis und Dosisanpassungen entsprechend der Wirkung) verglichen, jeweils bei einer Hintergrundtherapie mit Insulin glargin (beginnend mit 10 Einheiten und aufdosiert auf ≥ 20 Einheiten pro Tag). Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} in Woche 26 gegenüber dem Ausgangswert. Nach 26 Wochen betrug die mittlere Tagesdosis an Insulin glargin bei den mit Eperzan behandelten Patienten 53 I.E. und bei den mit Insulin lispro

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

behandelten Patienten 51 I.E. Die mittlere Tagesdosis an Insulin lispro betrug nach 26 Wochen 31 I.E. und 69 % der mit Eperzan behandelten Patienten erhielten 50 mg wöchentlich. Nach 26 Wochen betrug die Zwischen-Gruppen Differenz beim HbA_{1c} zwischen Eperzan und Insulin lispro 0,2 % und erfüllte das präspezifizierte Kriterium für Nichtunterlegenheit (Grenzwert von 0,3 %). Die Behandlung mit Eperzan resultierte in einer mittleren Reduktion des Körpergewichts (-0,7 kg), während es unter Insulin lispro zu einer mittleren Gewichtszunahme kam (+0,8 kg); die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6. Ergebnisse einer Vergleichsstudie nach 26 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) und prandialem Insulin lispro als Add-on-Therapie bei Patienten, die durch Insulin glargin allein nicht ausreichend eingestellt waren

	Eperzan + Insulin glargin (≥20 Einheiten pro Tag)	Insulin lispro + Insulin glargin (≥20 Einheiten pro Tag)
ITT^a (n)	n = 282	n = 281
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert (Mittelwert)	8,47	8,43
Änderung in Woche 26 ^b	-0,8	-0,6
Differenz zu Insulin lispro ^b (95 %-KI)	-0,2 (-0,3; 0,0)	
p-Wert (Nichtunterlegenheit)	< 0,0001	
Anteil, der einen HbA _{1c} < 7 % erreichte	30 %	25 %
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (Mittelwert)	93	92
Änderung in Woche 26 ^b	-0,7	+0,8
Differenz zu Insulin lispro ^b (95 %-KI)	-1,5 (-2,1; -1,0) ^c	

^a „Intent-to-treat“-Population – Last Observation Carried Forward

^b Adjustierter Mittelwert

^c $p < 0,05$ für den Behandlungsunterschied

Bei den Patienten, die die Studie abschlossen (52 Wochen), betrug die adjustierte mittlere Änderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert unter Eperzan ($n = 121$) -1,0 % und unter Insulin lispro ($n = 141$) -0,9 %. Die adjustierte mittlere Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert betrug nach 52 Wochen unter Eperzan ($n = 122$) -1,0 kg und unter Insulin lispro ($n = 141$) +1,7 kg. Diese Daten schließen die Daten aus der Anwendung von Antidiabetika aus, die für den Fall erlaubt waren, dass nach der Beurteilung der Wirksamkeit die Grenzwerte des Blutzuckerspiegels überschritten wurden.

Aktiv kontrollierte Studie vs. Insulin glargin als Add-on-Therapie zu Metformin ± Sulfonylharnstoff

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 3-jährigen, randomisierten (2:1), offenen Nichtunterlegenheitsstudie mit Insulin glargin als Kontrolle untersucht (n = 735). In dieser Studie wurde Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) mit Insulin glargin (beginnend mit 10 Einheiten und wöchentlicher Aufdosierung gemäß Produktinformation) verglichen, jeweils bei einer Hintergrundtherapie mit Metformin ≥ 1.500 mg pro Tag (mit oder ohne Sulfonylharnstoff). Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert. Die Gesamt-Tagesdosis an Insulin glargin lag bei Studienbeginn zwischen 2 und 40 Einheiten (mediane Tagesdosis von 10 Einheiten) und in Woche 52 zwischen 3 und 230 Einheiten (mediane Tagesdosis von 30 Einheiten). Die mediane Tagesdosis an Insulin glargin vor Anwendung einer Bedarfstherapie wegen Hyperglykämie betrug bei Studienbeginn 10 Einheiten (Spanne: 2 bis 40 Einheiten) und nach 52 Wochen 30 Einheiten (Spanne: 3 bis 230 Einheiten). Bei 77 % der mit Eperzan behandelten Patienten erfolgte eine Aufdosierung auf 50 mg s.c. wöchentlich. Die Zwischen-Gruppen Differenz für Eperzan und Insulin glargin in Bezug auf die Änderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert betrug nach 52 Wochen 0,1 % (-0,04; 0,27) und erfüllte das präspezifizierte Kriterium für Nichtunterlegenheit (Grenzwert von 0,3 %). Unter Eperzan wurde eine statistisch signifikante Abnahme des Körpergewichts und unter Insulin glargin eine Zunahme des Körpergewichts beobachtet; die Differenz in Bezug auf die Änderung des Körpergewichts war statistisch signifikant (siehe Tabelle 7).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 7. Ergebnisse einer aktiv kontrollierten Vergleichsstudie nach 52 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit optionaler Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) und Insulin glargin (wöchentliche Aufdosierung gemäß Produktinformation) als Add-on-Therapie bei Patienten, die durch Metformin ± Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt waren

	Eperzan 30 mg/50 mg wöchentlich ± Metformin (mit oder ohne Sulfonylharnstoff)	Insulin glargin ± Metformin (mit oder ohne Sulfonylharnstoff)
ITT^a (n)	496	239
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert (Mittelwert)	8,28	8,36
Änderung in Woche 52 ^b	-0,7	-0,8
Differenz zu Insulin glargin ^b (95 %-KI)	0,1 (-0,04; 0,3) ^c	
p-Wert (Nichtunterlegenheit)	< 0,0086	
Anteil, der einen HbA _{1c} < 7 % erreichte	32	33
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (Mittelwert)	95	92
Änderung in Woche 52 ^b	-1,1	1,6
Differenz zu Insulin glargin ^b (95 %-KI)	-2,6 (-3,2; -2,0) ^c	

^a „Intent-to-treat“-Population – Last Observation Carried Forward

^b Adjustierter Mittelwert

^c $p < 0,05$ für den Behandlungsunterschied

Bei Patienten, die über mindestens 104 Wochen behandelt wurden, betrug die adjustierte mittlere Änderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert unter Eperzan (n = 182) -0,97 % und unter Insulin glargin (n = 102) -1,04 %. Die adjustierte mittlere Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangsgewicht betrug nach 104 Wochen unter Eperzan (n = 184) -2,6 kg und unter Insulin glargin (n = 104) +1,4 kg. Diese Daten schließen die Daten aus der Anwendung von Antidiabetika aus, die für den Fall erlaubt waren, dass nach der Beurteilung der Wirksamkeit die Grenzwerte des Blutzuckerspiegels überschritten wurden.

Aktiv kontrollierte Studie vs. Liraglutid in Kombination mit Metformin, einem Thiazolidindion oder einem Sulfonylharnstoff (als Monotherapie oder Zweifachtherapie)

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 32-wöchigen, randomisierten, offenen Nichtunterlegenheitsstudie mit Liraglutid als Vergleichssubstanz untersucht (n = 805). In dieser Studie wurde Eperzan 30 mg s.c.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wöchentlich (mit Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich in Woche 6) bei Patienten, die durch eine Monotherapie oder Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (Metformin, Thiazolidindion oder Sulfonylharnstoffen) nicht ausreichend eingestellt waren, mit Liraglutid 1,8 mg pro Tag (mit Aufdosierung von 0,6 mg in Woche 1 und 1,2 mg in Woche 1 bis Woche 2) verglichen. Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} in Woche 32 gegenüber dem Ausgangswert. Die Behandlung mit Eperzan erfüllte das präspezifizierte Kriterium für Nichtunterlegenheit gegenüber Liraglutid für den HbA_{1c} nicht (Grenzwert von 0,3 %) (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8. Ergebnisse einer aktiv kontrollierten Studie nach 32 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (mit Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) vs. Liraglutid 1,8 mg pro Tag^a

	Eperzan 30 mg/50 mg wöchentlich	Liraglutid 1,8 mg pro Tag
„Intent-to-treat“-Population (n)	402	403
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert (Mittelwert)	8,2 %	8,2 %
Änderung in Woche 32 ^b	-0,8	-1,0
Differenz zu Liraglutid ^b (95 %-KI)	0,2 (0,1; 0,3)	
p-Wert (Nichtunterlegenheit)	p = 0,0846	
Anteil, der einen HbA _{1c} < 7 % erreichte	42 %	52 %
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (Mittelwert)	92	93
Änderung in Woche 32 ^b	-0,6	-2,2
Differenz zu Liraglutid ^b (95 %-KI)	1,55 (1,05; 2,06) ^c	

^a „Intent-to-treat“-Population – Last Observation Carried Forward

^b Adjustierter Mittelwert

^c p < 0,05 für den Behandlungsunterschied

Aktiv kontrollierte Studie vs. Sitagliptin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und unterschiedlich stark ausgeprägter Einschränkung der Nierenfunktion

Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 52-wöchigen randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie bei 486 Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion untersucht, deren Blutzucker durch das aktuelle Behandlungsschema aus Diät und Bewegung oder einer anderen antidiabetischen Therapie nicht ausreichend kontrolliert war. Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (falls erforderlich mit Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) wurde mit Sitagliptin verglichen. Die Dosierung von Sitagliptin erfolgte in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance, die gemäß Cockcroft-Gault-Formel geschätzt wurde (100 mg pro Tag bei leichter, 50 mg pro Tag bei mittelschwerer und 25 mg pro Tag bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion). Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c} in Woche 26 gegenüber dem Ausgangswert.

Nach 26 Wochen resultierte die Behandlung mit Eperzan in einer statistisch signifikanten Reduktion des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert verglichen mit Sitagliptin. Die Modell-adjustierte mittlere Abnahme des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert betrug unter Eperzan -0,80 (n = 125), -0,83 (n = 98) bzw. -1,08 (n = 19) bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit leichter (eGFR 60 bis 89 ml/min/1,73m²), mittelschwerer (eGFR 30 bis 59 ml/min/1,73m²) bzw. schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR <30 ml/min/1,73m²) (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9. Ergebnisse einer Studie nach 26 Wochen zu Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (falls erforderlich mit Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) vs. Sitagliptin (Dosierung in Abhängigkeit von der Nierenfunktion) bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Einschränkung der Nierenfunktion

	Eperzan 30 mg/50 mg wöchentlich	Sitagliptin
„Intent-to-treat“-Population (n)	246 (125 leicht, 98 mittelschwer, 19 schwer) ^a	240 (122 leicht, 99 mittelschwer, 15 schwer) ^a
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert (Mittelwert)	8,1	8,2
Änderung in Woche 26 ^b	-0,8	-0,5
Differenz zu Sitagliptin ^b (95 %-KI)	-0,3 (-0,5; -0,2) ^c	
Anteil, der einen HbA _{1c} < 7 % erreichte	43 %	31 %
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (Mittelwert)	84	83
Änderung in Woche 26 ^b	-0,8	-0,19
Differenz zu Sitagliptin ^b (95 %-KI)	-0,6 (-1,1; -0,1) ^c	

^a „Intent-to-treat“-Population – Last Observation Carried Forward (ITT-LOCF)

^b Adjustierter Mittelwert

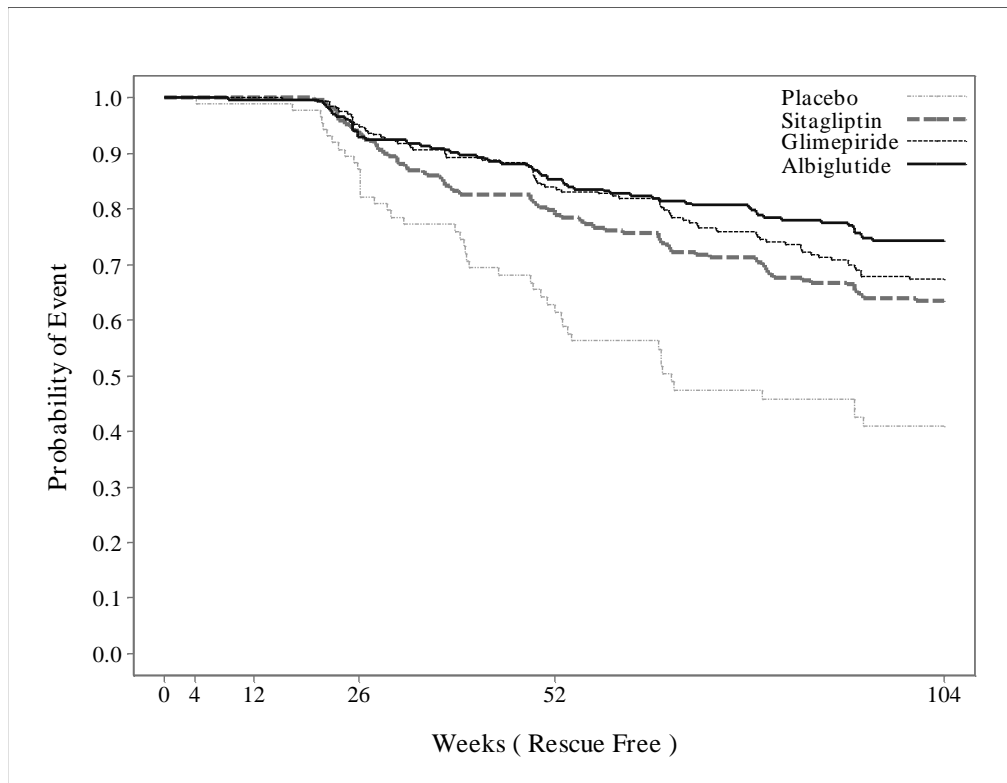
^c $p < 0,05$ für den Behandlungsunterschied

Dauerhaftigkeit der Blutzuckerkontrolle

Abbildung 1 zeigt die Dauerhaftigkeit der durch Eperzan erzielten Blutzuckerkontrolle über die Zeit im Vergleich zu anderen Klassen von Antidiabetika für Typ 2 Diabetes und Placebo als Zusatztherapie zu Metformin.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauerhaftigkeit der erzielten Blutzuckerkontrolle (bestimmt anhand der Zeit bis zu einer Bedarfstherapie) unter Eperzan im Vergleich zu zwei aktiven Vergleichssubstanzen (Sitagliptin und Glimepirid) und Placebo

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier



x-Achse: Wochen (ohne Bedarfstherapie), y-Achse: Wahrscheinlichkeit für Ereignis

Nüchternplasmaglukose

Die Behandlung mit Eperzan als Monotherapie oder in Kombination mit einem oder zwei oralen Antidiabetika resultierte in einer Reduktion der Nüchternplasmaglukose gegenüber dem Ausgangswert von 1,3 bis 2,4 mmol/l verglichen mit Placebo. Der größte Teil der Reduktion wurde in den ersten beiden Behandlungswochen beobachtet.

Kardiovaskuläre Beurteilung: In einer Metaanalyse zu 9 klinischen Studien (8 große Wirksamkeitsstudien und 1 Phase-II-Studie zur Dosisfindung) mit einer Dauer von bis zu 3 Jahren wurde die kardiovaskuläre Sicherheit von Eperzan (n = 2.524) im Vergleich zu allen in diesen Studien eingesetzten Vergleichssubstanzen untersucht (n = 2.583). Der Endpunkt MACE+ (Major Adverse Cardiac Events plus) umfasste zusätzlich zu den MACE-Endpunkten (akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Todesfall) stationäre Behandlungen wegen instabiler Angina pectoris. Die Hazard Ratio für Eperzan vs. Vergleichssubstanzen betrug für MACE+ 1,0 (95 %-KI: 0,68; 1,49). Die Inzidenzrate für ein erstes MACE+-Ereignis betrug unter Eperzan 1,2 Ereignisse je 100 Personenjahre und unter der Gesamtheit der Vergleichssubstanzen 1,1 Ereignisse je 100 Personenjahre.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Eperzan eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen im Anwendungsgebiet Typ 2 Diabetes gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Albiglutid	Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid)
B	Albiglutid + Metformin	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid)
C	Albiglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin + Metformin <i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>
D	Albiglutid + Insulin glargin ± orale Antidiabetika	Humaninsulin + Metformin <i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>
-	Albiglutid + Thiazolidindion /Metformin, Albiglutid + Thiazolidindion*	*

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 *Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des T2DM wird die Thiazolidindion-Kombinationstherapie nicht weiter berücksichtigt, da für die Gesetzliche Krankenversicherung keine Relevanz besteht. Für diese Kombinationstherapie wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt und eine Dossievorlage ist nicht erforderlich.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein von der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchgeführtes Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 03. Dezember 2012 statt (Vorgangsnummer: 2012-B-054). Nach Inkrafttreten des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften hat GlaxoSmithKline (GSK) eine erneute Beratungsanforderung gestellt. Diese wurde von Seiten der Geschäftsstelle schriftlich beantwortet und ging am 26. September 2013 ein. Die daraus hervorgehende Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für Albiglutid in seinen verschiedenen Anwendungsgebieten kann Tabelle 1-7 entnommen werden.

Zur Herleitung des Zusatznutzens von Albiglutid in der **Monotherapie (A)** gegenüber Sulfonylharnstoff liegen jedoch keine geeigneten Daten vor. Dies ergibt sich daraus, dass laut Zulassung für die Monotherapie Albiglutid für Patienten anwendbar ist, für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist. Eine Studie, die Patienten einschloss, für die eine Metformin-Kontraindikation oder -Unverträglichkeit vorlag, wurde von GSK nicht durchgeführt. Zwar war dies für die regulatorische Zulassung (offensichtlich) keine Anforderung, allerdings wurden in bisherigen Nutzenbewertungen durch den G-BA nur solche Studien herangezogen, deren Patientenpopulation der in der Monotherapie-Indikation der Zulassung entsprach. So wurde in der HARMONY 2 Studie zwar Albiglutid in der Monotherapie verabreicht (Albiglutid 30 mg vs. Albiglutid 50 mg vs. Placebo), allerdings liegt bei der Patientenpopulation dieser Studie weder eine Metformin-Unverträglichkeit noch Kontraindikationen für Metformin vor.

Für Sitagliptin wurden Ergebnisse aus einer Vergleichsstudie mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz berücksichtigt, bei denen Metformin kontraindiziert ist. Aus dieser Studie wurde die Population der Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz für die Nutzenbewertung herangezogen. GSK hat für Albiglutid eine Studie bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Niereninsuffizienz durchgeführt (HARMONY 8). In dieser Studie wurde Albiglutid allerdings nicht zwingend in einer Monotherapie angewandt. Deshalb waren die Daten dieser Studie nicht geeignet, die Nutzenbewertung in der Monotherapie zu unterstützen.

Aus genannten Gründen sind die Daten dieser beiden Studien auch nicht geeignet in einem adjustierten indirekten Vergleich die Nutzenbewertung in der **Monotherapie** zu unterstützen.

Für die Monotherapie werden deshalb keine Daten in Modul A 4.3.1 zum Nachweis eines Zusatznutzens vorgelegt. Zur transparenten Darstellung der vorhandenen Evidenz werden diese Daten (HARMONY 2 und HARMONY 8) jedoch in Modul 4 B, Kapitel 4.3.2.3 dargestellt.

Der Nachweis des Zusatznutzens der **Add-on Kombinationstherapie Albiglutid + Metformin** gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff erfolgt im vorliegenden Dossier über

die **direkte Vergleichsstudie HARMONY 3**. Es handelt sich bei dieser Studie um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktivkontrollierte Phase III-Studie mit vier Behandlungsarmen, von denen zwei (Metformin + Albiglutid und Metformin + Glimperid) zum Nachweis des Zusatznutzens von Albiglutid in der Zweifachkombination herangezogen werden. Die anderen beiden Studienarme der HARMONY 3 (Metformin + Placebo sowie Metformin + Sitagliptin) werden zum Nachweis des Zusatznutzens von Albiglutid nicht berücksichtigt.

Für den Vergleich von Albiglutid in der **Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (C)** sowie in der **Kombination mit Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika (D)** mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. In einer durchgeführten Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zur Überprüfung der Machbarkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs wurde keine Studie (die unter Modul 3.1 C bzw. 3.1 D näher beschrieben wird) gefunden, um einen adjustierten indirekten Vergleich durchführen zu können. Eine zusätzliche Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Humaninsulin (ohne Metformin) - hat der G-BA für den Fall einer Nichtwirksamkeit oder Unverträglichkeit von Metformin vorgesehen. Auch für diese Option liegt keine direkt vergleichende Studie vor und es wurde in einer entsprechenden Suche nach RCTs zur Überprüfung der Machbarkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs keine geeignete Studie gefunden, um einen adjustierten indirekten Vergleich durchführen zu können.

Zusätzlich zur Nichtdurchführbarkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs ist GSK, weiterhin der Auffassung, dass Analoginsuline ebenso als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet gelten. In der HARMONY 4 Studie wurde Albiglutid mit Insulin glargin verglichen, weshalb diese für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sein könnte. Allerdings wurde Albiglutid als Add-on zu Metformin ± Sulfonylharnstoff mit Insulin glargin als Add-on zu Metformin ± Sulfonylharnstoff verglichen. Dieses Design war eine regulatorische Anforderung, da nur bei vergleichbarer Hintergrundtherapie in beiden Therapiearmen die Wirksamkeit und Sicherheit von Albiglutid im Vergleich zu einem Basalinsulin evaluiert werden konnte. GSK folgt allerdings dem G-BA in Teilen in der Begründung für die Wahl der zVT in bisherigen Beschlüssen, nach denen Insulin und Metformin als zVT für eine Dreifachkombination eines GLP-1 mit 2 OADs bestimmt wurden *„Eine Kombination aus drei blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird vom G-BA als nicht zweckmäßig eingestuft, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie in Kombination mit Metformin indiziert ist. Mehrere Alternativen bestehen nicht.“*. Außerhalb klinischer Studien ist in der klinischen Praxis die Kombination zweier Therapien, die beide ein relativ hohes Hypoglykämie-Risiko haben (also Insulin und SH), nicht als Standardtherapie empfohlen. Sie kann in ausgewählten Fällen angezeigt sein. Da Albiglutid ein geringes Hypoglykämie-Risiko hat, ist eine Kombination mit zwei OADs medizinisch durchaus vertretbar und sinnvoll.

Die Auffassung von GSK ist daher, dass nicht generell eine Dreifachtherapie als unzweckmäßig eingestuft werden kann, insbesondere wenn mehrere Wirkmechanismen mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

geringem Hypoglykämie-Risiko kombiniert werden. Allerdings sind Dreifachkombinationen, die Wirkmechanismen kombinieren, die gleichartige Risiken haben - wie hier neben der Hypoglykämie auch die Gewichtszunahme von Insulinen und SHs - medizinisch ungeeignet.

In der Gesamtschau ist HARMONY 4 deshalb aufgrund des Sulfonylharnstoffs im Insulinarm und nicht aufgrund des Analoginsulins ungeeignet, den Zusatznutzen im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zVT nachzuweisen. Aus diesem Grund werden in der **Add-on Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (C)** keine Daten in Modul 4.3.1 zum Nachweis eines Zusatznutzens vorgelegt. Zur transparenten Darstellung der vorhandenen Evidenz werden diese Daten jedoch in Modul 4.3.2.3 dargestellt.

In der HARMONY 6 Studie wurde Albiglutid in Kombination mit Insulin glargin mit einer Kombination aus Insulin glargin und prandialem Insulin lispro verglichen, weshalb auch diese für die vorliegende Nutzenbewertung hätte relevant sein können. In HARMONY 6 konnten in beiden Studienarmen Patienten die orale antidiabetische Medikation weiternehmen, sofern die Dosis vor Studieneinschluss stabil war. Patienten hatten in beiden Studienarmen Metformin, Sulfonylharnstoffe und Glitazone entweder allein oder in Kombination als Begleitmedikation (HARMONY 6 Studienbericht, Tabelle 15). Daraus ergibt sich, dass der Vergleichsarm in HARMONY 6 erheblich von der geforderten zVT abwich, da er nicht nur Metformin mit einem Insulin, sondern auch andere orale Antidiabetika enthielt.

In der Gesamtschau ist HARMONY 6 deshalb ebenso ungeeignet, einen Zusatznutzen im Vergleich zur vom G-BA definierten zVT nachzuweisen. Für die **Kombination mit Insulin glargin mit oder ohne orale Antidiabetika (D)** werden deshalb keine Daten in Modul D 4.3.1 zum Nachweis eines Zusatznutzens vorgelegt. Zur transparenten Darstellung der vorhandenen Evidenz werden diese Daten jedoch in Modul 4 B Kapitel 4.3.2.3 dargestellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der Nachweis des Zusatznutzens von Albiglutid erfolgt auf Basis einer Intervention in der **Add-on Kombinationstherapie von Albiglutid plus Metformin im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (hier: Glimperid) plus Metformin (Kodierung B)**. Der Nutzenbewertung liegt die Zulassungsstudie HARMONY 3 zugrunde. HARMONY 3 erfüllt die Voraussetzungen, den Zusatznutzen von Albiglutid mit hoher Aussagekraft abzuleiten. Für die Anwendungsgebiete mit der **Kodierung A, C und D** liegen keine geeigneten Studien vor um einen Zusatznutzen im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zVT nachzuweisen.

HARMONY 3 ist eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktivkontrollierte multizentrische Studie, mit einem Zuteilungsverhältnis von 3:3:3:1 (Albiglutid : Sitagliptin : Glimperid : Placebo). Die Qualität der Studie war durch eine methodisch korrekte und der Fragestellung angemessenen Planung, Durchführung und Auswertung hoch. Einer Verzerrung von Studienergebnissen wurde unter anderem durch adäquate Randomisierung, verdeckte Gruppenzuteilung sowie Verblindung entgegengewirkt, so dass das Verzerrungspotenzial dieser Studie als niedrig einzustufen ist. Für das vorliegende Dossier waren nur zwei der vier Studienarme, der Albiglutid- und der Glimperid-Arm, mit insgesamt 609 randomisierten Patienten, relevant. Durch die nachträgliche Analyse von nur zwei der vier Studienarme entstanden keine Einbußen bei der Randomisierung und die Studienqualität blieb erhalten.

Erfasst und ausgewertet wurde eine umfassende Liste an Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, krankheitsbedingte Morbidität und therapiebedingte Morbidität (Nebenwirkungen). Wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich begründet, handelte es sich um etablierte, klinisch valide, patientenrelevante Endpunkte. Nach Prüfung aller Aspekte einer möglichen Verzerrung ist auch auf Endpunktebene von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Alle Endpunkte wurden gemäß festgelegter Operationalisierung erhoben und ergebnisunabhängig berichtet. Die für diese Nutzenbewertung neu durchgeführten Analyse der zwei von vier Studienarmen basierte für den primären Endpunkt HbA1c-Veränderung und für Gewichtsänderung auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste, die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, und bei denen der Ausgangswert und mindestens ein weiterer Wert des primären Endpunktes vorlag (HbA1c). Um den Nichtberücksichtigungsanteil von Patienten möglichst niedrig zu halten, wurden alle anderen Endpunkte auf Basis der Safety-Population analysiert, die alle Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet wurden.

Zusammenfassend ist die Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung von Albiglutid in der Zweifachtherapie auf Basis einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial und hoher interner Validität als hoch einzustufen.

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – HARMONY 3

Endpunktkategorie Endpunkt	Met + Albiglutid vs. Met + Glimperid Anzahl Patienten (%) mit Ereignis Effektschätzer [95% KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit¹	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamt mortalität	3 (1,0) vs. 3 (1,0) RR: 1,02 [0,21; 5,00] p>0,9999	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Zerebrale Morbidität		
Zerebrale Morbidität (MedDRA SOC)	5 (1,7) vs. 2 (0,7) RR: 2,54 [0,50; 13,00] p=0,2827	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]	3 (1,0) vs. 1 (0,3) RR: 3,05 [0,32; 29,15] p=0,3697	
Schlaganfälle (alle, adjudiziert) [MACE]	3 (1,0) vs. 1 (0,3) RR: 3,05 [0,32; 29,15] p=0,3697	
Kardiale Morbidität		
Kardiale Morbidität (MedDRA SOC)	8 (2,6) vs. 3 (1,0) RR: 2,71 [0,73; 10,12] p=0,1395	Zusatznutzen nicht belegt
Myokardinfarkte (nicht tödlich, adjudiziert) [MACE]	4 (1,3) vs. 1 (0,3) RR: 4,07 [0,46; 36,17] p=0,2134	
Myokardinfarkte (alle, adjudiziert) [MACE]	4 (1,3) vs. 1 (0,3) RR: 4,07 [0,46; 36,17] p=0,2134	
Glykämische Kontrolle		
HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert	LS Mean (SE): -0,63(0,066) vs. -0,38 (0,066) Mittelwertdifferenz:	geringer Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	-0,26 [-0,44; -0,08] p=0,0058** Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
HbA1c Behandlungsziel <6,5%	50 (17,1) vs. 40 (13,4) RR: 0,78 [0,53; 1,15] p=0,2522	Zusatznutzen nicht belegt
HbA1c Behandlungsziel <7,0%	113 (38,6) vs. 94 (31,4) RR: 0,82 [0,65; 1,02] p=0,0710	Zusatznutzen nicht belegt
HbA1c Behandlungsziel <7,5%	172 (58,7) vs. 147 (49,2) RR: 0,84 [0,72; 0,97] p=0,0211** Wahrscheinlichkeit: Hinweis	geringer Zusatznutzen
Hyperglykämie-Notfälle	70 (23,2) vs. 85 (27,7) RR: 0,84 [0,64; 1,10] p=0,2266	Zusatznutzen nicht belegt
Therapieabbrüche	87 (28,8) vs. 89 (29,0) RR: 0,99 [0,77; 1,27] p>0,9999	Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsveränderung vom Ausgangswert in kg	LS Mean (SE): -1,18 (0,246) vs. 1,15 (0,243) Mittelwertdifferenz: -2,33 [-3,01; -1,65] p<0,0001** Wahrscheinlichkeit: Hinweis	geringer Zusatznutzen
Nebenwirkungen		
Nierenfunktionsstörung (MedDRA SOC)	1 (0,3) vs. 1 (0,3) RR: 1,02 [0,06; 16,18] p>0,9999	Schaden nicht belegt
Hypoglykämien schwer	Keine Ereignisse	-
Hypoglykämien nicht schwer ²		
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch	19 (6,3) vs. 73 (23,8) RR: 0,26 [0,16; 0,43] p<0,0001** Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Beträchtlicher Zusatznutzen
Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤70mg/dl	13 (4,3) vs. 58 (18,9) RR: 0,23 [0,13; 0,41] p<0,0001** Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Hypoglykämien nicht schwer, bestätigt ≤54mg/dl	3 (1,0) vs. 25 (8,1) RR: 0,12 [0,04; 0,40] p<0,0001** Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤70mg/dl	9 (3,0) vs. 55 (17,9) RR: 0,17 [0,08; 0,33] p<0,0001** Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Hypoglykämien nicht schwer, symptomatisch, bestätigt ≤54mg/dl	3 (1,0) vs. 24 (7,8) RR: 0,13 [0,04; 0,42] p<0,0001** Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
unerwünschte Ereignisse	261 (86,4) vs. 261 (85,0)	Schaden nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	RR: 1,02 [0,95; 1,08] p=0,6445	
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	38 (12,6) vs. 30 (9,8) RR: 1,29 [0,82; 2,02] p=0,3041	Schaden nicht belegt
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	20 (6,6) vs. 14 (4,6) RR: 1,45 [0,75; 2,82] p=0,2933	Schaden nicht belegt
Reaktionen an Injektionsstelle	52 (17,2) vs. 24 (7,8) RR: 2,20 [1,39; 3,48] p=0,0005** Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nicht quantifizierbar ³
Pankreatitis		
Pankreatitis (Prüfarzt-identifiziert)	1 (0,3) vs. 2 (0,7) RR: 0,51 [0,05; 5,58] p>0,9999	Schaden nicht belegt
Pankreatitis (Prüfarzt-identifiziert und adjudiziert)	1 (0,3) vs. 0 (0,0) RR: n.a. p=0,4959	
¹ Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen ² Es werden verschiedene Definitionen untersucht, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Die Kategorien sind NICHT einander ausschließend. ³ Es ist weniger der mögliche Zusatzschaden von Interesse (da die Vergleichssubstanz oral verabreicht wird und nur wegen der Verblindung Injektionen stattfanden), sondern das mögliche Schadenspotenzial für Albiglutid muss anhand seiner beobachteten Ereignisraten beurteilt werden. Fachinformation: „Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht ausgeprägt und erforderten keine Behandlung.“ ** Statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von 0,05. n.a.=nicht anwendbar		

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Albiglutid	Nein
B	Albiglutid + Metformin	Ja
C	Albiglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Nein
D	Albiglutid + Insulin glargin ± orale Antidiabetika	Nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Add-on Kombinationstherapie Albiglutid + Metformin

Endpunkte der glykämischen Kontrolle

Die Veränderung des HbA1c-Wertes war der primäre Endpunkt in den Zulassungsstudien von Albiglutid. Die Wahl des HbA1c als primären Endpunkt steht im Einklang mit Konsultationen mit den Zulassungsbehörden zum Studiendesign sowie etablierten internationalen und nationalen Leitlinien, die den HbA1c-Wert als Orientierungsgröße zum Erreichen des individuellen Therapieziels sowie eines Zielkorridors zur Prävention von Folgekomplikationen verwenden.

Für den primären Studienendpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 104 zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Albiglutid (-0,26; 95% KI - 0,44; -0,08; p=0,0058). Für den Endpunkt HbA1c Behandlungsziel <7,5% war der Unterschied für alle drei Effektschätzer zum Vorteil von Albiglutid statistisch signifikant. Das Relative Risiko war 0,84 (95% KI 0,72; 0,97; p=0,0211).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für beide Endpunkte der glykämischen Kontrolle (HbA1c- Veränderung vom Ausgangswert und HbA1c <7,5%) kann ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Über die alleinige Interpretation hinaus ist der HbA1c-Wert bei der Betrachtung der Ergebnisse zum Auftreten von Hypoglykämien zu berücksichtigen. Laut G-BA und IQWiG stehen beide Endpunkte im Zusammenhang und sollten nicht unabhängig voneinander bewertet werden.

Endpunkt Hypoglykämien

Der Endpunkt Hypoglykämien wurde in 6 standardisierte Kategorien ausgewertet. Schwere Hypoglykämien traten weder in der Albiglutidgruppe noch in der Glimepiridgruppe auf. Bei allen anderen 5 Hypoglykämie-Kategorien zeigte sich konsistent ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Albiglutid. Es zeigt sich in der Gesamtschau eine deutliche Risikoreduktion, die zwischen 74% und 88% liegt, mit p-Werten unterhalb von 0,0001.

Aus den Ergebnissen zum patientenrelevanten Endpunkt Hypoglykämie ergibt sich somit ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Das Ziel einer Diabetesbehandlung ist eine langfristige Blutzuckersenkung bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien. Laut G-BA ist in Nutzenbewertungen von Antidiabetika der Verlauf der Blutzuckerkontrolle über die Zeit, gemessen mittels HbA1c, im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hypoglykämien von besonderem Interesse. Hintergrund ist die in bisherigen Nutzenbewertungen geführte Diskussion, ob geringere Hypoglykämie-Raten der untersuchten Substanzen auf eine geringere Absenkung des HbA1c zu Studienbeginn gegenüber Sulfonylharnstoffen zurückzuführen ist. Dies war in HARMONY 3 nicht der Fall.

In HARMONY 3 zeigte sich, wie in Abschnitt 4.3.1.3.3 und untenstehenden Abbildung 1-1 und Abbildung 1-2 dargestellt, nach nahezu deckungsgleicher Absenkung des HbA1c bis Woche 16 ein vorteilhafterer Langzeitverlauf zugunsten von Albiglutid plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin, der bis zum Ende der Beobachtung bei Woche 104 bestehen blieb. Hypoglykämische Ereignisse waren jedoch nicht nur in der Anfangsphase des HbA1c-Rückgangs zu beobachten, sondern über die gesamte Studiendauer, mit einer geringeren Anzahl für den Albiglutid-Arm zu allen Zeitpunkten.

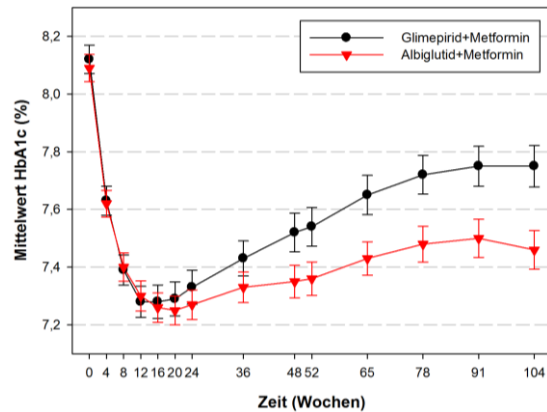


Abbildung 1-1: Zeitverlauf der glykämischen Kontrolle (HbA1c)

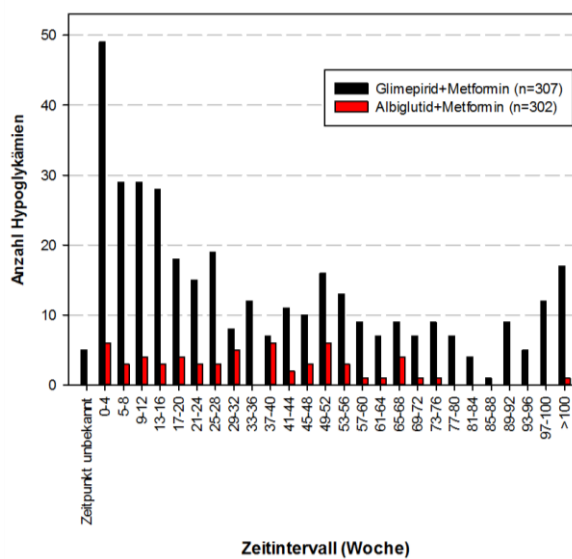


Abbildung 1-2: Zeitverlauf der Hypoglykämien (nicht schwere symptomatische)

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Albiglutid im Vergleich zu Glimepirid eine statistisch signifikante blutzuckersenkende Wirkung bei deutlich verringertem Hypoglykämierisiko und damit einen **beträchtlichen Zusatznutzen** aufweist.

Endpunkt Gewichtsveränderung

Viele Antidiabetika erhöhen das Risiko der Gewichtszunahme. Hierzu zählen insbesondere Sulfonylharnstoffe, Glinide, TZD und Insuline. Übergewicht oder Adipositas geht bei Patienten mit T2DM mit einem signifikant erhöhten und vom Diabetes unabhängigen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Sterberisiko einher. Die Behandlung mit Albiglutid ist im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen, Insulinen und TZD mit einem Gewichtsverlust verbunden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Endpunkt Gewichtsveränderung vom Ausgangswert bis Woche 104 zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Albiglutid plus Metformin im Vergleich zu Glimепirid plus Metformin (-2,33 kg; 95% KI [-3,01; -1,65]; $p < 0,0001$).

Für den Endpunkt Gewichtsveränderung ist demzufolge ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** abzuleiten.

Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle sind bei injizierbaren Therapien unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und wurden deshalb in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. In diesem Zusammenhang ist aber weniger der mögliche Zusatzschaden von Interesse (da die Vergleichssubstanz oral verabreicht wird und nur wegen der Verblindung Injektionen stattfanden), sondern das mögliche Schadenspotenzial für Albiglutid muss anhand seiner beobachteten Ereignisraten beurteilt werden. In der Fachinformation heißt es hierzu: „*Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht ausgeprägt und erforderten keine Behandlung.*“ Nur ein kleiner Anteil an Patienten brach wegen dieses Ereignisses die Therapie ab.

In der Gesamtschau ist das Schadenspotenzial **nicht quantifizierbar**, da es sich um eine orale Vergleichstherapie handelt. Das Schadensereignis wurde häufiger bei Frauen beobachtet und zeigte klinisch vorwiegend milde Verläufe, die meistens keiner Therapie bedurften.

Weitere Endpunkte

Für weitere Endpunkte, vor allem zu Nebenwirkungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede und somit keine Hinweise auf Zusatznutzen oder Schaden. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1-8 dargestellt

Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Sowohl Albiglutid als auch Glimепirid wurden in einer durch die entsprechenden europäischen/deutschen Zulassungen abgedeckten Dosierung verabreicht. Der Großteil der Patienten in HARMONY 3 war von weißer Hautfarbe (70,5% im Albiglutid- und 73,9% im Glimепirid-Arm). Zur Überprüfung etwaiger unterschiedliche Behandlungseffekte in ethnischen Subgruppen, wurde für den primären und alle weiteren Endpunkte jeweils ein Interaktionstest durchgeführt, die keine relevanten Anzeichen für Effektmodifikation ergaben. Es gibt auch keinen medizinischen Grund anzunehmen, dass die Ergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Somit spricht nichts gegen eine uneingeschränkte Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau der Ergebnisse aller Endpunkte lässt sich für Albiglutid in Kombination mit Metformin ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten. Der Zusatznutzen liegt im **signifikant geringeren Risiko für Hypoglykämien bei gleichzeitig signifikant besserer Blutzuckereinstellung und einer Gewichtsreduktion**. Das Schadenspotenzial durch Reaktionen an der Injektionsstelle war aus dem Studienkontext nicht quantifizierbar. In der zusammenfassenden Würdigung **überwiegt der Zusatznutzen**, da es sich bei den Schadensereignissen vorwiegend um milde Ereignisse ohne Therapiebedürftigkeit handelt. Im Gegensatz dazu stellen Hypoglykämien eine akute Gefährdung für Patienten dar und sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und einer erhöhten Mortalität verbunden sind. Laut der Nationalen Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes muss die Vermeidung einer Hypoglykämie oberstes Therapieziel einer antidiabetischen Therapie sein.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation umfasst alle Patienten mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen. Die Wirkstoffklasse der GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-R-Agonisten) hat wichtige und klinisch relevante Vorteile gegenüber anderen verfügbaren Diabetes-Therapien. Es hat sich gezeigt, dass diese Wirkstoffe Blutzucker und Gewicht verbessern ohne die Belastungen der Hypoglykämie und der Gewichtszunahme, wie sie bei anderen Antidiabetika, einschließlich Insulin und Sulfonylharnstoffen, zu beobachten sind.

Die Anwendung von GLP-1-R-Agonisten wird von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)/Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DGIM) in der dritten Therapiestufe zur Zweifach-Kombination mit einem oralen Antidiabetikum und in der vierten Therapiestufe in Kombination mit einem Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) empfohlen. Als geeignetes Patientenkollektiv werden Patienten genannt, die mit oralen Antidiabetika oder einer Basalinsulintherapie keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreichen konnten und eine starke, durch nichtmedikamentöse Maßnahmen nicht zu beeinflussende Adipositas (G-BA: BMI > 30 kg/m²) oder einen deutlichen Gewichtsanstieg oder eine ausgeprägte Hypoglykämie-Neigung unter Insulingabe haben. In der klinischen Praxis sind Patienten mit T2DM, die ihre Diabetestherapie intensivieren müssen, häufig übergewichtig oder adipös und haben möglicherweise bereits makro- oder mikrovaskuläre Komplikationen. Viele Patienten berichteten nach Beginn einer Insulintherapie über hypoglykämische Ereignisse. In einer großen deutschen Datenbankstudie wurde bei 25.000 Patienten mit T2DM, die zusätzlich zu ihren oralen Antidiabetika mit Basalinsulin behandelt wurden, ein mittlerer BMI von 31,3 kg/m² und bei 170.000 Patienten, die nur orale Antidiabetika einnahmen, 30,7 kg/m² angegeben.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben

Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Behandlung von T2DM erfordert hinsichtlich der Therapieziele und der Auswahl der geeigneten Therapien ein patientenorientiertes Vorgehen, bei dem verschiedene patientenbezogene Faktoren, sowie Medikamenteneigenschaften wie Einnahmehäufigkeit und Nebenwirkungsprofil berücksichtigt werden müssen.

Bedarf an guter und dauerhafter Blutzuckereinstellung

Albiglutid ermöglicht eine nachhaltige und dauerhafte Blutzuckereinstellung, da es als GLP-1-Rezeptor-Agonist die glukoseabhängige Insulinsekretion steigert und die Glukagonausschüttung aus α -Zellen hemmt. Es kann daher selbst bei Patienten mit progredientem T2DM, die für eine intensivierete Insulintherapie in Frage kommen, noch effektiv sein. Die nachhaltige und dauerhafte Blutzuckerkontrolle konnte in fünf randomisierten, kontrollierten Studien für verschiedene Patientengruppen für bis zu drei Jahre Therapie nachgewiesen werden. Albiglutid senkt den HbA1c-Wert besser als Glimperid und Sitagliptin und hat bei zusätzlicher Gabe zu Basalinsulin eine vergleichbare Wirksamkeit mit Insulin Lispro. Gegenüber Liraglutid wurde eine blutzuckersenkende Wirkung bei weniger Injektionen und Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen nachgewiesen, auch wenn das vor-spezifizierte Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt wurde ($p=0,0846$).

Hypoglykämie

Albiglutid hat durch die Steigerung der glukoseabhängigen Insulinsekretion eine signifikante blutzuckersenkende Wirkung bei niedrigem Hypoglykämierisiko. In den klinischen Albiglutid-Studien zeigte sich neben einer vergleichbaren Blutzuckersenkung, dass die Behandlung mit Albiglutid mit etwa 1,5 bis 2-fach weniger symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen einher ging als die verglichenen Insulintherapien. Zudem wurde das Risiko für symptomatische hypoglykämische Ereignisse im Vergleich zu dem Sulfonylharnstoff Glimperid (3,0 vs. 17,9 %) verringert.

Gewichtszunahme

Die Behandlung mit Albiglutid ist im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen, Insulinen und TZD mit einem Gewichtsverlust verbunden. Patienten, die nicht Albiglutid, sondern eine andere aktive Vergleichstherapie erhielten, nahmen entweder zu (Insulin glargin, Insulin Lispro, Pioglitazon, Glimperid) oder hatten ein relativ stabiles Gewicht (Sitagliptin). Da Übergewicht und Adipositas bei Patienten mit T2DM das Risiko für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöhen und zu einer verminderten Lebensqualität beitragen, ist der Gewichtsverlust bzw. die Vermeidung einer Gewichtszunahme unter Albiglutid für Patienten mit T2DM ein wichtiges Ergebnis.

Begrenzte Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Etwa 18 bis 35 % der Patienten mit T2DM haben eine zumindest mittelschwere chronische Nierenerkrankung. Die Kosten von Nierenkomplikationen sind bei Patienten mit T2DM besonders hoch. Viele aktuelle Antidiabetika, wie etwa derzeit erhältliche GLP-1-R-Agonisten, haben renale Kontraindikationen oder erfordern Dosisreduktionen. Da die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit CKD begrenzt sind, erhalten in der klinischen Praxis viele Patienten mit T2DM und CKD eine ungeeignete blutzuckersenkende Therapie, und sind dadurch einem Hypoglykämierisiko ausgesetzt. Auch eine Umstellung auf Insulin birgt das Risiko von Hypoglykämien, da mit zunehmender Niereninsuffizienz der Insulinbedarf kontinuierlich sinkt und sich die Wirkdauer des Insulins verlängert.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Albiglutid wurden in einer randomisierten, kontrollierten Studie (HARMONY 8) mit 495 Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz untersucht und zeigte dabei eine bessere blutzuckersenkende Wirkung als Sitagliptin. Laut der Fachinformation von Albiglutid ist bei Patienten mit milder und mäßiger Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich. Da nur geringe Erfahrungen mit Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder Dialysepatienten vorliegen, wird Albiglutid bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Adhärenz

Im Gegensatz zu den meisten zugelassenen GLP-1-R-Agonisten, die eine häufige Injektion erfordern, wird Albiglutid nur einmal wöchentlich mit einem einfach anzuwendenden Injektions-Pen subkutan verabreicht. Unter Albiglutid traten gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen etwas häufiger auf als bei den Vergleichsmedikationen, allerdings seltener im direkten Vergleich als mit dem GLP-1-Rezeptor Agonist Liraglutid. Abbrüche aufgrund von unerwünschten gastrointestinalen Wirkungen waren bei Albiglutid und Placebo ähnlich häufig. Albiglutid erfordert in der Monotherapie keine unbequeme und kostenintensive Blutzuckerselbstkontrolle. Insgesamt werden die Patienten durch das Verträglichkeitsprofil, die nur einmal wöchentliche Gabe, die nicht erforderliche Blutzuckerselbstkontrolle und die größere Zufriedenheit mit der Behandlung von Albiglutid wahrscheinlich die Behandlung langfristig eher einhalten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Albiglutid	535.563
B	Albiglutid + Metformin	650.908
C	Albiglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff	64.004
D	Albiglutid + Insulin glargin ± orale Antidiabetika	174.353

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Albiglutid + Metformin	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt	Beträchtlich	650.908
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Albiglutid	1.536,52 €	822.903.260,76 €
B	Albiglutid + Metformin	1.569,70 € - 1.636,05 €	1.021.727.033,06 € - 1.064.914.778,86 €
C	Albiglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff	1.594,13 € - 1.782,66 €	102.030.696,52 € - 114.097.050,62 €
D	Albiglutid + Insulin glargin ± orale Antidiabetika	2.671,76 € - 3.558,55. (ohne OAD) 2.704,93 € - 3.658,08 € (plus OAD)	465.829.271,90 € - 620.444.408,64 € (ohne OAD) 471.613.432,67 € - 637.796.890,97 € (plus OAD)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Spanne von 2.412.490.262,24 € (ohne OAD) bzw. 2.418.274.423,01 € (plus OAD) bis zu 2.622.359.498,88 € (ohne OAD) bzw. 2.639.711.981,21 € (plus OAD)

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Albiglutid + Metformin	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt	1.569,70 € - 1.636,05 €	1.021.727.033,06 € - 1.064.914.778,86 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Spanne von 1.021.727.033,06 € bis 1.064.914.778,86 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Albiglutid	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	13,00 € – 77,99 € oder 24,44 € – 146,61 €	6.960.980,09 € – 41.765.880,56 € oder 13.086.481,91 € – 78.518.891,43 €
B	Albiglutid + Metformin	Metformin + Glimepirid	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt	46,17 € – 177,51 € oder 57,61 € – 246,14 €	30.054.049,63 € – 115.542.679,08 € oder 37.498.809,88 € – 160.211.240,58 €
C	Albiglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin (+ Metformin)	Add-on-Dreifach-Kombination mit oralen	1.030,25 € – 1.661,00 €	65.939.984,67 € – 106.310.829,61 €
		Humaninsulin	Antidiabetika mit Metformin und Sulfonylharnstoffen, wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken	997,07 € – 1.561,48 €	63.816.651,97 € – 99.940.831,51 €
D	Albiglutid + Insulin glargin ± orale Antidiabetika	Humaninsulin (+ Metformin)	Add-on Kombinationstherapie mit Insulin glargin mit oder ohne orale	1.030,25 € – 1.661,00 €	179.626.806,88 € – 289.600.838,62 €
		Humaninsulin	Antidiabetika wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken	997,07 € – 1.561,48 €	173.842.646,10 € – 272.248.356,30 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.