



Zusammenfassende Dokumentation

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

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Linagliptin

Vom 29. März 2012

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Verfahrensablauf	9
4.	Beschluss	12
5.	Anhang	20
5.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	20
B.	Bewertungsverfahren	26
1.	Bewertungsgrundlagen	26
2.	Bewertungsentscheidung	26
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
2.2	Nutzenbewertung	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	40

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	42
5.1	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim International GmbH und Lilly Deutschland GmbH	42
5.2	Stellungnahme der Berlin-Chemie AG	156
5.3	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca	166
5.4	Stellungnahme des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie e.V.	169
5.5	Stellungnahme des Bundesverbandes niedergelassener Diabetologen Deutschland (BVND)	176
5.6	Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft	178
5.7	Stellungnahme Dr. med. M. Ganz, Diabetologe DDG, Facharzt für Innere Medizin	182
5.8	Stellungnahme des Instituts für klinische Forschung und Entwicklung	187
5.9	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH	204
5.10	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	209
5.11	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	237
5.12	Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	241
D.	Anlagen	251
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	251
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	251

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA am 4. Oktober 2011 das abschließende Dossier zum Wirkstoff Linagliptin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2012 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer in dem von ihm eingereichten Dossier zur Nutzenbewertung von Linagliptin nicht in einer den gesetzlichen und untergesetzlichen Anforderungen entsprechenden Weise dargelegt und nachgewiesen hat, dass Linagliptin einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA

bestimmten und dem Unternehmer im Beratungsgespräch mitgeteilten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist. Das Dossier ist insoweit als unvollständig anzusehen. Dies hat gemäß § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt. Gemäß § 5 Abs.4 AM-NutzenV ist im Dossier unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise vom pharmazeutischen Unternehmer darzulegen, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt. Die Methodik, nach der der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist, bestimmt sich nach den Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie (vgl. § 7 Abs.2 Satz 5 AM-NutzenV). Ausgehend hiervon hat der G-BA in Anlage II Modul 4 zum 5.Kapitel der Verfahrensordnung die Anforderungen an eine den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin entsprechende Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels, insbesondere unter dem Gesichtspunkt des Nachweises des Zusatznutzens eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, festgelegt. Dementsprechend bestimmt 5.Kap. § 9 Abs.2 VerfO, dass die Daten zu den verpflichtenden Angaben im Dossier, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 und damit auch der in Modul 4 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen sind. Am Maßstab dieser Anforderungen erweisen sich die in Modul 4 des eingereichten Dossiers enthaltenen Angaben als unvollständig: Im Modul 4 war die Fragestellung ausschließlich auf einen Vergleich gegen Sitagliptin ausgerichtet, eine Studie gegen Glimperid wurde lediglich in Kurzform in Modul 3 ohne die in Modul 4 geforderten adäquaten Auswertungen erwähnt. Die auf den Standards der evidenzbasierten Medizin beruhenden Anforderungen an die Vorlage von Dossiers gemäß Verfahrensordnung des G-BA sind damit nicht erfüllt und eine sachgerechte Bewertung auf Basis einer systematischen Aufarbeitung nicht möglich.

Ausgehend davon, dass der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier in einer dem in Modul 4 festgelegten Anforderungen darzulegen und nachzuweisen ist (vgl. § 4 Abs.1 Satz 1 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kap. § 9 Abs.2 Satz 2 VerfO), mithin dem pharmazeutischen Unternehmer die Darlegungs- und Beweislast für den Nachweis eines Zusatznutzens obliegt, ist der G-BA aufgrund der nicht vollständigen Angaben im Dossier zum Nachweis eines Zusatznutzens von Linagliptin gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verpflichtet, anstelle des pharmazeutischen Unternehmers das eingereichte Erkenntnismaterial nach Maßgabe der in der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen aufzubereiten und zu bewerten. Diese Aufbereitung erfolgt auch nicht im anschließenden Stellungnahme- und Anhörungsverfahren.

Dem pharmazeutischen Unternehmer wurde im Beratungsgespräch am 22. Juni 2011 die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie mitgeteilt. Er wurde darüber hinaus nach Einreichung des Dossiers zur formalen Vollständigkeitsprüfung mit Schreiben vom 19. September 2011 darauf hingewiesen, dass außerhalb der Prüfung auf formale Vollständigkeit festgestellt wurde, dass im vorgelegten Dossier die vom G-BA bestimmte und im Beratungsgespräch mitgeteilte zweckmäßige Vergleichstherapie weitgehend nicht berücksichtigt wurde.

Die Abweichung von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde im Dossier und im Stellungnahmeverfahren nicht hinreichend begründet.

Legt ein pharmazeutischer Unternehmer die für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels nach § 35a SGB V erforderlichen Nachweise nicht vollständig vor, können diese im laufenden Bewertungsverfahren nicht mehr nachgeschoben und berücksichtigt werden. Dies folgt aus § 35a Abs.1 Satz 4 SGB V, der für den Fall einer un-

terbliebenen oder nicht vollständigen Vorlage der erforderlichen Nachweise anordnet, dass der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels als nicht belegt gilt. Damit korrespondiert die Regelung in § 4 Abs.4 Satz 1 AM-NutzenV, wonach der G-BA (nur) fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat. Hinsichtlich der Berücksichtigung der fehlenden Nachweise im laufenden Bewertungsverfahren ist dem G-BA damit kein Ermessen eingeräumt. Dem entsprechend bestimmt 5. Kapitel, § 17 Abs.1 Satz 2 VerfO, dass, wenn der pharmazeutische Unternehmer trotz Aufforderung zu dem für die Vorlage des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt die erforderlichen Nachweise nicht oder nicht vollständig vorlegt, der G-BA die Feststellung trifft, dass der Zusatznutzen des Arzneimittels als nicht belegt gilt.

Dies gilt ausnahmsweise nicht, wenn das Arzneimittel in der Nutzenbewertung unter Gesichtspunkten bewertet wird, die für den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorhersehbar waren. In solchen Fällen besteht die Möglichkeit, im Stellungnahmeverfahren ergänzende Bewertungen einzureichen, die vom G-BA bei der abschließenden Entscheidung berücksichtigt werden.

Die Möglichkeit, gestützt auf die Nachreichung nicht vollständig vorgelegter Nachweise, eine erneute Nutzenbewertung zu beantragen, besteht nicht. Dies folgt aus § 35a Abs.5 SGB V, der abschließend regelt, unter welchen Voraussetzungen eine erneute Nutzenbewertung beantragt werden kann. Danach kann der pharmazeutische Unternehmer eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn er die Erforderlichkeit wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nachweist. Ausgehend vom Sinn und Zweck der Norm vermögen danach nur solche, in der Regel durch wissenschaftlich einwandfrei geführte klinische Studien vermittelte Erkenntnisse, eine erneute Nutzenbewertung zu rechtfertigen, die sich zeitlich nach dem Beschluss über die Nutzenbewertung ergeben haben.

Abweichend von diesem Grundsatz hält es der G-BA ausnahmsweise in der Anfangsphase nach Inkrafttreten der maßgeblichen gesetzlichen und untergesetzlichen Regelungen zur frühen Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der Neuheit des Bewertungsverfahrens und der daraus möglicherweise resultierenden Einstellungsschwierigkeiten im Hinblick auf die im 5.Kapitel der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen unter Berücksichtigung des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes für angemessen, pharmazeutischen Unternehmern, deren Dossier als nicht vollständig im Sinne des § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V beurteilt worden ist, in analoger Anwendung des § 35a Abs.5 SGB V die Möglichkeit einzuräumen, ein Jahr nach dem Beschluss gemäß § 35a Abs.3 i.V.m. Abs.1 Satz 5 SGB V, eine erneute Nutzenbewertung unter Vorlage eines um die fehlenden Nachweise vervollständigten Dossiers zu beantragen.

Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Linagliptin gemäß Fachinformation:

Trajenta ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

als Monotherapie

- bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.

als Kombinationstherapie

- in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.
- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Weitere für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassene Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen:

Metformin, Sulfonylharnstoffe, Gliptine, Glinide, Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone, Inkretinmimetika, Insulin

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich hierbei um unterschiedliche Therapiesituationen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

a) Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

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

- 1) Sulfonylharnstoffe sind für die Monotherapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Zulassungen in der Monotherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika sowie für Insulin.
- 2) Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- 3) Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Linagliptin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).
In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.
Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl¹². Für Sulfonylharnstoff und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt³.
- 4) Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Sulfonylharnstoffe und Metformin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.
Da in der Monotherapie gemäß dem vorgesehenen Anwendungsgebiet von Linagliptin der Einsatz von Metformin ungeeignet ist, ist Metformin in dieser Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen. Möglich ist jedoch in der oralen Behandlung der Einsatz eines Sulfonylharnstoffs. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.
- 5) Sowohl Glibenclamid als auch Glimepirid unterliegen einem Festbetrag und werden beide als wirtschaftliche Therapie eingestuft.

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

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

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

b) Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

Begründung:

- 1) Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika sowie für Insulin.
- 2) Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- 3) Siehe Ausführungen zur Monotherapie unter a)
- 4) Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.
- 5) Sowohl Glibenclamid als auch Glimepirid unterliegen einem Festbetrag und werden beide als wirtschaftliche Therapie eingestuft.

c) Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

Begründung:

- 1) Metformin und Humaninsulin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika.
- 2) Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- 3) Siehe Ausführungen zur Monotherapie unter a)
- 4) Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Für die Dreifachkombination ist Metformin plus Humaninsulin die zweckmäßige Vergleichstherapie. 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.

- 5) Mehrere Alternativen bestehen nicht.

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

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

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

Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

Therapiekosten

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Glibenclamid, Glimperid, Metformin und NPH-Insulin jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gemäß Fach- und Gebrauchsinformation sind nicht gegeben.

3. **Verfahrensablauf**

Vor Einreichung eines Dossiers zum Wirkstoff Linagliptin hat der pharmazeutische Unternehmer Boehringer Ingelheim International GmbH mit Datum vom 29. April 2011, eingegangen am 2. Mai 2011, eine Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht. Das Beratungsgespräch dazu fand am 22. Juni 2011 statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Der Wirkstoff Linagliptin wurde am 1. Oktober 2011 erstmalig in Verkehr gebracht und in die Große Deutsche Spezialitätentaxe (sog. Lauer-Taxe) aufgenommen. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 9. September 2011 ein Dossier eingereicht. Zu diesem wurde nach 5. Kapitel § 11 der Verfahrensordnung eine formale Vorprüfung durchgeführt. Das abschließende Dossier wurde am 4. Oktober 2011 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 5. Oktober 2011 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Linagliptin beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Dezember 2011 übermittelt, am 2. Januar 2012 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen lief bis zum 23. Januar 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Februar 2012 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 19. März 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 29. März 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	17. Mai 2011	Beratung über die Fragen der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV, insbesondere zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2011 16. Juni 2011	Beratung und Konsentierung der Beantwortung der Fragen aus der Beratungsanforderung, Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2011	Information über Ergebnis der formalen Vollständigkeitsprüfung
AG § 35a	31. Januar 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. / 7. Februar 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beratung über das weitere Vorgehen
AG § 35a	14. Februar 2012	Beratung über die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Unterlagen
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2012	Beratung über die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Unterlagen
AG § 35a	13. März 2012	Beratung über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und Vorbereitung der Beschlussvorlage
Unterausschuss Arzneimittel	19. März 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	29. März 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 29. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. Beschluss

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

Vom 29. März 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 29. März 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. März 2012 BAnz AT 16.04.2012 B 6, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Linagliptin wie folgt ergänzt:**

Linagliptin

Beschluss vom: 29. März 2012

In Kraft getreten am:

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Trajenta® ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

als Monotherapie

- bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.

als Kombinationstherapie

- in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.
- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

b) Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin: Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

c) Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin: Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden

sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

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

a) Patienten mit einer Monotherapie

Anzahl: ca. 522 500 Patienten

b) Patienten mit einer Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin

Anzahl: ca. 634 600 Patienten

c) Patienten mit einer Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin

Anzahl: ca. 62 400 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

a) Monotherapie

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Linagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid / Glimepirid	kontinuierlich, 1-2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Linagliptin	5 mg	100	365
Glibenclamid ² / Glimepirid	3,5 mg 1 mg – 6 mg	180 180	182,5 - 1095 365

¹ jeweils größte Packung

² für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Linagliptin	191,29 €	166,36 € [2,05 € ³ ; 22,88 € ⁴]
Glibenclamid ²	14,45 €	12,09 € [2,05 € ³ ; 0,31 € ⁴]
Glimepirid ²	16,39 – 82,04 €	13,87 – 74,34 € [2,05 € ³ ; 0,47 – 5,65 € ⁴]

¹ jeweils größte Packung

² Festbetrag

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Steuer 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Linagliptin	607,21 €
Glibenclamid / Glimepirid	12,26 – 73,55 € 28,13 – 150,75 €

b) Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Linagliptin	kontinuierlich, 1x täglich	kontinuierlich	365	365
+ Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid /	kontinuierlich, 1-2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
+ Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Linagliptin + Metformin	5 mg 1000 mg	100 180	365 365 - 1095
Glibenclamid ² / Glimepirid + Metformin ³	3,5 mg 1 mg – 6 mg 1000 mg	180 180 180	182,5-1095 365 365 - 1095

¹ jeweils größte Packung

² für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg

³ für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1 – 3 g

Kosten:

Kosten der Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Linagliptin	191,29 €	166,36 € [2,05 € ³ ; 22,88 € ⁴]
Glibenclamid ²	14,45 €	12,09 € [2,05 € ³ ; 0,31 € ⁴]

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Glimepirid ²	16,39 – 82,04 €	13,87 – 74,34 € [2,05 € ³ ; 0,47 – 5,65 € ⁴]
Metformin ²	18,29 €	15,62 € [2,05 € ³ ; 0,62 € ⁴]

¹ jeweils größte Packung

² Festbetrag

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Linagliptin + Metformin	638,89 € – 702,24 €
Glibenclamid + Metformin / Glimepirid + Metformin	43,93 € – 168,57 € 59,80 € – 245,77 €

c) Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Linagliptin + Metformin + Glibenclamid / Glimepirid	kontinuierlich, 1x täglich	kontinuierlich	365	365
	kontinuierlich, 2-3 x täglich	kontinuierlich	365	365
	kontinuierlich, 1-2 x täglich	kontinuierlich	365	365
	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	kontinuierlich, 1 -2 x täglich	kontinuierlich	365	365
	kontinuierlich, 2-3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg / I.E./ml)	Menge pro Packung (Tabletten / I.E.) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten / I.E.)
Linagliptin + Metformin ³ + Glibenclamid ² / Glimepirid	5 mg	100	365
	1000 mg	180	365 – 1095
	3,5 mg	180	182,5 – 1095
	1 – 6 mg	180	365
Humaninsulin (NPH-Insulin) ⁴ + Metformin ³	100 I.E./ml	3000	12.775 – 25.550
	1000 mg	180	365 - 1095

¹ jeweils größte Packung

² für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg

³ für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1 – 3 g

⁴ durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1 I.E. / kg KG / Tag; Bezug 70 kg KG

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Linagliptin	191,29 €	166,36 € [2,05 € ³ ; 22,88 € ⁴]
Glibenclamid ²	14,45 €	12,09 € [2,05 € ³ ; 0,31 € ⁴]
Glimepirid ²	16,39 – 82,04 €	13,87 – 74,34 € [2,05 € ³ ; 0,47 – 5,65 € ⁴]
Metformin ²	18,29 €	15,62 € [2,05 € ³ ; 0,62 € ⁴]
NPH-Insulin ²	89,15 €	80,88 € [2,05 € ³ ; 6,22 € ⁴]

¹ jeweils größte Packung

² Festbetrag

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Linagliptin + Metformin + Glibenclamid / Linagliptin + Metformin + Glimepirid	651,15 – 775,78 € 667,01 – 852,98 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	376,09 – 783,85 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 30. März 2012 in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 29. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Linagliptin**

Vom 29. März 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 29. März 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. März 2012 (BAnz AT 16.04.2012 B6), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Linagliptin wie folgt ergänzt:

Linagliptin

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Trajenta® ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als Monotherapie

– bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.

als Kombinationstherapie

– in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

– in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

b) Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin: Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

c) Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin: Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

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

a) Patienten mit einer Monotherapie

Anzahl: ca. 522 500 Patienten

b) Patienten mit einer Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin

Anzahl: ca. 634 600 Patienten

c) Patienten mit einer Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin

Anzahl: ca. 62 400 Patienten



3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

a) Monotherapie

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Linagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid/ Glimepirid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Linagliptin	5 mg	100	365
Glibenclamid ² / Glimepirid	3,5 mg 1 mg – 6 mg	180 180	182,5 – 1 095 365

¹ jeweils größte Packung

² für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Linagliptin	191,29 €	166,36 € [2,05 € ³ ; 22,88 € ⁴]
Glibenclamid ²	14,45 €	12,09 € [2,05 € ³ ; 0,31 € ⁴]
Glimepirid ²	16,39 – 82,04 €	13,87 – 74,34 € [2,05 € ³ ; 0,47 – 5,65 € ⁴]

¹ jeweils größte Packung

² Festbetrag

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand: Lauer-Tabax: 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Linagliptin	607,21 €
Glibenclamid/ Glimepirid	12,26 – 73,55 € 28,13 – 150,75 €

b) Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Linagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
+ Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid/ Glimpirid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
+ Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Linagliptin + Metformin	5 mg 1 000 mg	100 180	365 365 – 1 095
Glibenclamid ² / Glimpirid + Metformin ³	3,5 mg 1 mg – 6 mg 1 000 mg	180 180 180	182,5 – 1 095 365 365 – 1 095

¹ jeweils größte Packung

² für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg

³ für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1 000 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1 – 3 g

Kosten:

Kosten der Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Linagliptin	191,29 €	166,36 € [2,05 € ³ ; 22,88 € ⁴]
Glibenclamid ²	14,45 €	12,09 € [2,05 € ³ ; 0,31 € ⁴]
Glimpirid ²	16,39 – 82,04 €	13,87 – 74,34 € [2,05 € ³ ; 0,47 – 5,65 € ⁴]
Metformin ²	18,29 €	15,62 € [2,05 € ³ ; 0,62 € ⁴]

¹ jeweils größte Packung

² Festbetrag

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Steuer 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Linagliptin + Metformin	638,89 € – 702,24 €
Glibenclamid + Metformin/ Glimpirid + Metformin	43,93 € – 168,57 € 59,80 € – 245,77 €

c) Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylhamstoff + Metformin

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Linagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
+ Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
+ Glibenclamid/ Glimepirid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg/I.E./ml)	Menge pro Packung (Tabletten/I.E.) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/I.E.)
Linagliptin	5 mg	100	365
+ Metformin ³	1 000 mg	180	365 – 1 095
+ Glibenclamid ² / Glimepirid	3,5 mg 1 – 6 mg	180 180	182,5 – 1 095 365
Humaninsulin (NPH-Insulin) ⁴ + Metformin ³	100 I.E./ml 1 000 mg	3 000 180	12 775 – 25 550 365 – 1 095

¹ jeweils größte Packung

² für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg

³ für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1 000 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1 – 3 g

⁴ durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug 70 kg KG

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Linagliptin	191,29 €	166,36 € [2,05 € ³ ; 22,88 € ⁴]
Glibenclamid ²	14,45 €	12,09 € [2,05 € ³ ; 0,31 € ⁴]
Glimepirid ²	16,39 – 82,04 €	13,87 – 74,34 € [2,05 € ³ ; 0,47 – 5,65 € ⁴]
Metformin ²	18,29 €	15,62 € [2,05 € ³ ; 0,62 € ⁴]
NPH-Insulin ²	89,15 €	80,88 € [2,05 € ³ ; 6,22 € ⁴]

¹ jeweils größte Packung

² Festbetrag

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Steuer 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Linagliptin + Metformin + Glibenclamid/ Linagliptin + Metformin + Glimepirid	651,15 – 775,78 € 667,01 – 852,98 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	376,09 – 783,85 €



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 30. März 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 29. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hess

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. Oktober 2011 ein Dossier zum Wirkstoff Linagliptin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2012 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Linagliptin gemäß Fachinformation:

Trajenta ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

als Monotherapie

- bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.

als Kombinationstherapie

- in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.
- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Weitere für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassene Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen:

Metformin, Sulfonylharnstoffe, Gliptine, Glinide, Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone, Inkretinmimetika, Insulin

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich hierbei um unterschiedliche Therapiesituationen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

a) Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

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

- 1) Sulfonylharnstoffe sind für die Monotherapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Zulassungen in der Monotherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika sowie für Insulin.
- 2) Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- 3) Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Linagliptin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).
In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl⁴⁵. Für Sulfonylharnstoff und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁶.
- 4) Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Sulfonylharnstoffe und Metformin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang

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

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

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

Studien mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Da in der Monotherapie gemäß dem vorgesehenen Anwendungsgebiet von Linagliptin der Einsatz von Metformin ungeeignet ist, ist Metformin in dieser Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen. Möglich ist jedoch in der oralen Behandlung der Einsatz eines Sulfonylharnstoffs. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

- 5) Sowohl Glibenclamid als auch Glimepirid unterliegen einem Festbetrag und werden beide als wirtschaftliche Therapie eingestuft.

b) Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

Begründung:

- 1) Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika sowie für Insulin.
- 2) Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- 3) Siehe Ausführungen zur Monotherapie unter a)
- 4) Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

- 5) Sowohl Glibenclamid als auch Glimepirid unterliegen einem Festbetrag und werden beide als wirtschaftliche Therapie eingestuft.

c) Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

Begründung:

- 1) Metformin und Humaninsulin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika.
- 2) Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- 3) Siehe Ausführungen zur Monotherapie unter a)
- 4) Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Für die Dreifachkombination ist Metformin plus Humaninsulin die zweckmäßige Vergleichstherapie. 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.

- 5) Mehrere Alternativen bestehen nicht.

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

2.2 Nutzenbewertung

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

1) Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

b) Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin: Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

c) Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin: Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind,

gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

Der G-BA stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer in dem von ihm eingereichten Dossier zur Nutzenbewertung von Linagliptin nicht in einer den gesetzlichen und untergesetzlichen Anforderungen entsprechenden Weise dargelegt und nachgewiesen hat, dass Linagliptin einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten und dem Unternehmer im Beratungsgespräch mitgeteilten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist. Das Dossier ist insoweit als unvollständig anzusehen. Dies hat gemäß § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt. Gemäß § 5 Abs.4 AM-NutzenV ist im Dossier unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise vom pharmazeutischen Unternehmer darzulegen, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt. Die Methodik, nach der der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist, bestimmt sich nach den Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie (vgl. § 7 Abs.2 Satz 5 AM-NutzenV). Ausgehend hiervon hat der G-BA in Anlage II Modul 4 zum 5.Kapitel der Verfahrensordnung die Anforderungen an eine den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin entsprechende Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels, insbesondere unter dem Gesichtspunkt des Nachweises des Zusatznutzens eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, festgelegt. Dementsprechend bestimmt 5.Kap. § 9 Abs.2 Verfo, dass die Daten zu den verpflichtenden Angaben im Dossier, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 und damit auch der in Modul 4 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen sind. Am Maßstab dieser Anforderungen erweisen sich die in Modul 4 des eingereichten Dossiers enthaltenen Angaben als unvollständig: Im Modul 4 war die Fragestellung ausschließlich auf einen Vergleich gegen Sitagliptin ausgerichtet, eine Studie gegen Glimepirid wurde lediglich in Kurzform in Modul 3 ohne die in Modul 4 geforderten adäquaten Auswertungen erwähnt. Die auf den Standards der evidenzbasierten Medizin beruhenden Anforderungen an die Vorlage von Dossiers gemäß Verfahrensordnung des G-BA sind damit nicht erfüllt und eine sachgerechte Bewertung auf Basis einer systematischen Aufarbeitung nicht möglich.

Ausgehend davon, dass der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier in einer dem in Modul 4 festgelegten Anforderungen darzulegen und nachzu-

weisen ist (vgl. § 4 Abs.1 Satz 1 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kap. § 9 Abs.2 Satz 2 VerfO), mithin dem pharmazeutischen Unternehmer die Darlegungs- und Beweislast für den Nachweis eines Zusatznutzens obliegt, ist der G-BA aufgrund der nicht vollständigen Angaben im Dossier zum Nachweis eines Zusatznutzens von Linagliptin gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verpflichtet, anstelle des pharmazeutischen Unternehmers das eingereichte Erkenntnismaterial nach Maßgabe der in der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen aufzubereiten und zu bewerten. Diese Aufbereitung erfolgt auch nicht im anschließenden Stellungnahme- und Anhörungsverfahren.

Dem pharmazeutischen Unternehmer wurde im Beratungsgespräch am 22. Juni 2011 die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie mitgeteilt. Er wurde darüber hinaus nach Einreichung des Dossiers zur formalen Vollständigkeitsprüfung mit Schreiben vom 19. September 2011 darauf hingewiesen, dass außerhalb der Prüfung auf formale Vollständigkeit festgestellt wurde, dass im vorgelegten Dossier die vom G-BA bestimmte und im Beratungsgespräch mitgeteilte zweckmäßige Vergleichstherapie weitgehend nicht berücksichtigt wurde.

Die Abweichung von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde im Dossier und im Stellungnahmeverfahren nicht hinreichend begründet.

Legt ein pharmazeutischer Unternehmer die für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels nach § 35a SGB V erforderlichen Nachweise nicht vollständig vor, können diese im laufenden Bewertungsverfahren nicht mehr nachgeschoben und berücksichtigt werden. Dies folgt aus § 35a Abs.1 Satz 4 SGB V, der für den Fall einer unterbliebenen oder nicht vollständigen Vorlage der erforderlichen Nachweise anordnet, dass der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels als nicht belegt gilt. Damit korrespondiert die Regelung in § 4 Abs.4 Satz 1 AM-NutzenV, wonach der G-BA (nur) fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat. Hinsichtlich der Berücksichtigung der fehlenden Nachweise im laufenden Bewertungsverfahren ist dem G-BA damit kein Ermessen eingeräumt. Dem entsprechend bestimmt 5. Kapitel, § 17 Abs.1 Satz 2 VerfO, dass, wenn der pharmazeutische Unternehmer trotz Aufforderung zu dem für die Vorlage des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt die erforderlichen Nachweise nicht oder nicht vollständig vorlegt, der G-BA die Feststellung trifft, dass der Zusatznutzen des Arzneimittels als nicht belegt gilt.

Dies gilt ausnahmsweise nicht, wenn das Arzneimittel in der Nutzenbewertung unter Gesichtspunkten bewertet wird, die für den pharmazeutischen Unternehmer nicht vor-

hersehbar waren. In solchen Fällen besteht die Möglichkeit, im Stellungnahmeverfahren ergänzende Bewertungen einzureichen, die vom G-BA bei der abschließenden Entscheidung berücksichtigt werden.

Die Möglichkeit, gestützt auf die Nachreichung nicht vollständig vorgelegter Nachweise, eine erneute Nutzenbewertung zu beantragen, besteht nicht. Dies folgt aus § 35a Abs.5 SGB V, der abschließend regelt, unter welchen Voraussetzungen eine erneute Nutzenbewertung beantragt werden kann. Danach kann der pharmazeutische Unternehmer eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn er die Erforderlichkeit wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nachweist. Ausgehend vom Sinn und Zweck der Norm vermögen danach nur solche, in der Regel durch wissenschaftlich einwandfrei geführte klinische Studien vermittelte Erkenntnisse, eine erneute Nutzenbewertung zu rechtfertigen, die sich zeitlich nach dem Beschluss über die Nutzenbewertung ergeben haben.

Abweichend von diesem Grundsatz hält es der G-BA ausnahmsweise in der Anfangsphase nach Inkrafttreten der maßgeblichen gesetzlichen und untergesetzlichen Regelungen zur frühen Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der Neuheit des Bewertungsverfahrens und der daraus möglicherweise resultierenden Einstellungsschwierigkeiten im Hinblick auf die im 5.Kapitel der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen unter Berücksichtigung des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes für angemessen, pharmazeutischen Unternehmern, deren Dossier als nicht vollständig im Sinne des § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V beurteilt worden ist, in analoger Anwendung des § 35a Abs.5 SGB V die Möglichkeit einzuräumen, ein Jahr nach dem Beschluss gemäß § 35a Abs.3 i.V.m. Abs.1 Satz 5 SGB V, eine erneute Nutzenbewertung unter Vorlage eines um die fehlenden Nachweise vervollständigten Dossiers zu beantragen.

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

a) Patienten mit einer Monotherapie

Anzahl: ca. 522 500 Patienten

b) Patienten mit einer Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin

Anzahl: ca. 634 600 Patienten

c) Patienten mit einer Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin

Anzahl: ca. 62 400 Patienten

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

Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

3) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4) Therapiekosten

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Glibenclamid, Glimepirid, Metformin und NPH-Insulin jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gemäß Fach- und Gebrauchsinformation sind nicht gegeben.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Informationsarchiv | Frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V)

Wirkstoff: Linagliptin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Linagliptin
- **Handelsname:** Trajenta®
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus Typ 2
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Boehringer Ingelheim International GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2011
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2012
- **Beschlussfassung:** Voraussichtlich Ende März 2012

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2011-10-01-D-021)

- [Modul 1 \(139,9 kB\)](#)
- [Modul 2 \(118,8 kB\)](#)
- [Modul 3 \(1,2 MB\)](#)
- [Modul 4 \(5,7 MB\)](#)

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2012 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(229,6 kB\)](#)

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2012
- **Mündliche Anhörung:** 07.02.2012

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Linagliptin - 2011-10-01-D-021*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(49,5 kB\)](#)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2012** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Linagliptin - 2011-10-01-D-021*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 07.02.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.01.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Voraussichtlich Ende März 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Fußzeile

Stand: 02.01.12 [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 07.02.2012 um 9:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 31.01.2012

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie**
 - Monotherapie
 - Zweifachtherapie
 - Dreifachtherapie
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
 - Monotherapie
 - Zweifachtherapie
 - Dreifachtherapie
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie**

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Berlin Chemie AG, Menarini Group	23.01.2012
Boehringer Ingelheim International GmbH / Lilly Deutschland GmbH	23.01.2012 23.02.2012 (verfristet)
Bristol Myers Squibb / Astra Zeneca GmbH	23.01.2012
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	23.01.2012
Bundesverband niedergelassener Diabetologen Deutschland	23.01.2012
Deutsche Diabetes Gesellschaft	18.01.2012
Dr. med. Manfred Ganz	22.01.2012
Institut für klinische Forschung und Entwicklung	22.01.2012
MSD Sharp & Dohme GmbH	23.01.2012
Novartis Pharma GmbH	23.01.2012
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	20.01.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2012

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
Berlin-Chemie AG, Menarini Group	Herr Dr. Limberg Frau Eicke	06.02.2012
Boehringer Ingelheim International GmbH	Herr Dr. Pfannkuche Herr Dr. von Eynatten Herr Dr. Roth Frau Dr. Schreeb	31.01.2012
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	Herr Dr. Wilken Frau Lietz	23.01.2012
Institut für klinische Forschung und Entwicklung	Herr Prof. Dr. Forst	26.01.2012
Lilly Deutschland GmbH	Herr Prof. Dr. Nickelsen Frau Prof. Dr. Kretschmer	31.01.2012
MSD Sharp & Dohme GmbH	Herr Dr. Krobot Herr Dr. Hennig	30.01.2012
Novartis Pharma GmbH	Herr Dr. Klatt Herr Wasmuth	31.01.2012
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Frau Schäfer Herr Novakovic	31.01.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Herr Dr. Throm Herr Dr. Dintsios	16.01.2012

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim International GmbH und Lilly Deutschland GmbH

Datum	23.01.2012
Stellungnahme zu	Linagliptin (Trajenta®) , IQWiG-Berichte – Nr. 111, Auftrag A11-19, Version 1.0, Stand: 28.12.2011
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim International GmbH Bingerstr. 173 55216 Ingelheim am Rhein sowie vom Co-Promotion Partner Lilly Deutschland GmbH (mitverantwortlich für den Inhalt der Stellungnahme) Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Boehringer Ingelheim und sein Co-Promotion Partner Lilly (nachfolgend BI/Lilly genannt)	<p><u>Einleitung</u></p> <p>Boehringer Ingelheim hat am 30. September 2011 das Dossier zur frühen Nutzenbewertung für Trajenta® (Wirkstoff Linagliptin) nach §35a SGB V frist- und formgerecht beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Am 02. Januar 2012 wurde die Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Homepage des G-BA veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Boehringer Ingelheim und sein Co-Promotion Partner Lilly (nachfolgend BI/Lilly genannt) nehmen im Nachfolgenden hierzu Stellung. Die Stellungnahme fokussiert auf folgende Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtliche Würdigung der Dossierbewertung • Transparenzgebot hinsichtlich der Externen Gutachter • Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie • Nutzen und Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Zweifachtherapie) • Nutzen und Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Mono- und Drei- 	

	<p>fachtherapie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapeutischer Bedarf • Charakterisierung der Zielpopulation: Prävalenz und Inzidenz • Charakterisierung der Zielpopulation: Versorgungsanteile. 	
<p>BI/Lilly</p>	<p><u>Rechtliche Würdigung der Nutzenbewertung</u></p> <p><u>Zusammengefasste Begründung der Rechtsauffassung von BI/Lilly:</u></p> <p>Das IQWiG war nach Auffassung von BI/Lilly verpflichtet, anhand des vorgelegten Dossiers den Nutzen von Linagliptin gegenüber Sitagliptin und gegenüber Sulfonylharnstoffen (Mono- und Zweifachtherapie) bzw. Insulin und Metformin (Dreifachtherapie) zu begutachten. Das Dossier enthält die hierfür erforderlichen Daten.</p> <p>Das Institut war nicht berechtigt, den gesamten Inhalt des Dossiers mit dem Argument zu verwerfen, BI sei hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie von der Festlegung des G-BA abgewichen, denn bislang wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht rechtsverbindlich festgelegt. Das IQWiG ist nicht berechtigt, die zweckmäßige Vergleichstherapie anstelle des G-BA festzulegen.</p> <p>Der G-BA sollte diesen Verfahrensfehler nach Auffassung von BI/Lilly korrigieren, indem er die Daten des Dossiers von BI für eine Nutzenbewertung heranzieht.</p>	<p>In dem am 4. Oktober 2011 eingereichten Dossier zum Wirkstoff Linagliptin wurde im Modul 4 „Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen“ vom pharmazeutischen Unternehmer Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt und entsprechende Studienauswertungen zu diesem Vergleich vorgenommen. Es lagen keine Daten zum Vergleich gegen die vom G-BA bestimmte und dem Unternehmer im Beratungsgespräch mitgeteilte zweckmäßige Vergleichstherapie vor. Diese Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer explizit von der Bewertung ausgeschlossen, da die Fragestellung in Modul 4 auf den Vergleich mit Sitagliptin ausgerichtet war.</p> <p>Im Modul 3 „Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ wird die Studie 1218.20, in der Linagliptin + Metformin mit Glimepirid + Metformin verglichen</p>

	<p>Hierbei wird der G-BA festlegen, ob die von BI im Dossier gewählten Vergleichstherapien oder andere Vergleichstherapien gelten. Das Dossier enthält die Daten und Informationen, die für eine Nutzenbewertung gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien erforderlich sind, die der G-BA im Rahmen der Beratung unverbindlich in Aussicht gestellt hat.</p> <p><u>Ausführliche Begründung der Rechtsauffassung von BI/Lilly:</u></p> <p>1. Festsetzung und rechtliche Verbindlichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>1.1 Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie steht im Zentrum der frühen Nutzenbewertung. Diese herausgehobene rechtliche Bedeutung schließt es aus, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie stillschweigend oder implizit festgelegt wird.</p> <p>Nach § 35a SGB V sowie § 4 AM-NutzenV bildet das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die maßgebliche Grundlage der Nutzenbewertung. Zur Nutzenbewertung gehört namentlich die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (§ 35a Abs. 1 Satz 2, 3 SGB V). Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zählen danach zu den wesentlichen, gesetzlich vorgeschriebenen Inhalten</p>	<p>wird, in Kurzform zusammenfassend dargestellt.</p> <p>Eine systematische Aufarbeitung liegt nicht vor. Damit sind die Anforderungen an das Dossier gemäß § 9 VerfO, die sich aus den Standards der evidenzbasierten Medizin herleiten und eine sachgerechte Bewertung ermöglichen, nicht erfüllt.</p> <p>Der Einwand ist unbegründet. Das IQWiG hat den Nutzen von Linagliptin auftragsgemäß auf der Grundlage des fristgerecht eingereichten Dossiers und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die die Geschäftsstelle dem pharmazeutischen Unternehmer auf dessen Anforderung hin im Beratungsgespräch zur Erstellung des Dossiers gemäß § 8 Abs.1 Satz 2 empfohlen hat, bewertet. Die Nutzenbewertung des IQWiG ist frei von Verfahrensfehlern; insbesondere war das IQWiG nicht verpflichtet, den Nutzen von Linagliptin gegenüber der vom pharmazeutischen Unternehmer selbst gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.</p> <p>Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist, dass die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weder dem pharmazeutischen Unternehmer noch dem IQWiG oder sonst einem vom G-BA beauftragten Dritten gemäß § 35a Abs.2 Satz 2 SGB V, sondern dem G-BA selbst obliegt (vgl. BT-Drs.17/2413, Seite 21, linke Spalte: „Der Gemeinsame Bundesausschuss legt die Vergleichstherapie fest.“). Das Gesetz legt dies zwar nicht ausdrücklich fest. Aus</p>
--	---	---

	<p>des vom pharmazeutischen Unternehmer vorzulegenden Dossiers (§ 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 3 SGB V).</p> <p>Dies bedeutet nicht, dass der pharmazeutische Unternehmer über die zweckmäßige Vergleichstherapie entscheidet. Vielmehr ergibt sich aus § 35a Abs. 1 Satz 9 SGB V, dass die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Kompetenz des G-BA fällt (vgl. BT-Drs. 17/2413, S. 21). Hierbei muss er jedoch die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers ebenso berücksichtigen wie die gesetzlichen Verfahrensbestimmungen und die gesetzlichen Kriterien zur Bestimmung der Vergleichstherapie.</p> <p>1.2 Für das Verfahren, in dem die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird, ergeben sich hieraus die folgenden Bedingungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der pharmazeutische Unternehmer hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund des in § 35a SGB V normierten Beibringungsgrundsatzes das „Recht des ersten Zugriffs“. Hieraus erwächst allerdings keine Befugnis, die zweckmäßige Vergleichstherapie verbindlich festzulegen. Die Tatsache, dass der pharmazeutische Unternehmer die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstellung des Dossiers auswählen muss, obwohl er die rechtlich verbindliche Vergleichstherapie zu diesem Zeitpunkt noch 	<p>der an den G-BA gerichteten gesetzlichen Aufgabenzuweisung, den Nutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, insbesondere gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten (§ 35a Abs.1 Satz 1 SGB V), folgt jedoch zugleich das Recht, die für die Durchführung der vergleichenden Nutzenbewertung erforderlichen, insbesondere methodischen Festlegungen, zu denen die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, gegenüber der der Zusatznutzen eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ermittelt werden soll, unzweifelhaft gehört, zu treffen. Dem entspricht, dass der G-BA gemäß § 35a Abs.7 Satz 1 SGB V i.V.m. § 8 Abs.2 Satz 3 AM-NutzenV den pharmazeutischen Unternehmer dazu beraten soll, welche Unterlagen und Studien für die Nutzenbewertung und für die Erstellung des Dossiers vorzulegen sind sowie gegenüber welchen zweckmäßigen Vergleichstherapie der Nachweis des Zusatznutzens im Dossiers zu führen ist.</p> <p>Der Umstand, dass der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie weder im Zeitpunkt ihrer Mitteilung im Beratungsgespräch noch bei Beauftragung des IQWiG mit der Nutzenbewertung rechtsverbindlich durch einen Beschluss nach § 35a Abs.3 SGB V festgelegt hat, begründet weder einen Vertrauensstatbestand noch einen Anspruch zugunsten des pharmazeutischen Unternehmers des Inhalts, dass</p>
--	---	--

	<p>nicht kennt, muss in einem rechtsstaatlichen Verwaltungsverfahren jedoch dazu führen, dass der pharmazeutische Unternehmer vor Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuhören ist, wenn der G-BA von der Auswahl des pharmazeutischen Unternehmers abweichen will.</p> <ul style="list-style-type: none"> • § 35a Abs. 1 SGB V stellt klar, dass allein der G-BA befugt ist, die zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen. Die Festlegung ist Teil des Verwaltungsaktes, mit dem der G-BA über die Nutzenbewertung entscheidet. Das IQWiG ist demgegenüber allein als Auftragnehmer des G-BA tätig (§ 35a Abs. 2 Satz 1 SGB V). Es ist damit an die Entscheidungen des G-BA gebunden und darf diese weder ersetzen noch vorwegnehmen. • Der pharmazeutische Unternehmer wird im Verfahren der frühen Nutzenbewertung rechtlich an eine Vergleichstherapie erst gebunden, wenn der G-BA von seiner Befugnis und Pflicht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, Gebrauch gemacht und diese Entscheidung bekanntgegeben hat. <p>2. Keine rechtswirksame Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Bislang ist niemand an eine zweckmäßige Ver-</p>	<p>das IQWiG verpflichtet wäre, die Prüfung, ob das zu bewertende Arzneimittel einen Zusatznutzen hat, sowohl gegenüber der vom G-BA als auch der vom pharmazeutischen Unternehmer als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehenen Therapie vorzunehmen. Dies ergibt sich aus dem Sinn und Zweck der vom G-BA auf Anforderung des pharmazeutischen Unternehmers durchzuführenden Beratung zur Vergleichstherapie gemäß § 35a Abs.7 Satz 1 SGB V. Wie bereits ausgeführt, dient die Beratung dazu, dem pharmazeutischen Unternehmer mitzuteilen, welche Unterlagen und Studien für die Erstellung des Dossiers relevant sind und unter welcher Fragestellung der G-BA die Nutzenbewertung durchführen wird, mit anderen Worten, gegenüber welchen zweckmäßigen Vergleichstherapie der Zusatznutzen eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff nachzuweisen ist. Teilt die Geschäftsstelle des G-BA gemäß § 8 Abs.1 Satz 2 AM-NutzenV auf eine konkrete Beratungsanfrage hin dem pharmazeutischen Unternehmer im Beratungsgespräch die nach den in § 6 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kap. § 6 Verfo festgelegten Kriterien zu ermittelte zweckmäßige Vergleichstherapie für die vergleichende Nutzenbewertung mit und weicht diese, wie es im Verfahren der Nutzenbewertung von Linagliptin der Fall gewesen ist, von der vom pharmazeutischen Unternehmer selbst mit der Beratungsanforderung vorgeschlagenen Vergleichstherapie ab, kann der pharmazeutische Unternehmer nicht darauf vertrauen,</p>
--	---	--

	<p>gleichstherapie gebunden. Eine rechtsverbindliche Entscheidung hierüber hat der G-BA bislang nicht getroffen.</p> <p>2.1 Insbesondere wurde im Beratungsgespräch zwischen der Geschäftsstelle des G-BA und BI keine zweckmäßige Vergleichstherapie rechtsverbindlich bestimmt.</p> <p>In der Beratung am 22.06.2011 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie erörtert. In seinem Schreiben vom 22.07.2011 wies der G-BA jedoch ausdrücklich darauf hin, dass <i>„die im Rahmen einer Beratung erteilten Auskünfte nicht verbindlich“</i> seien. <i>„Sie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung erforderlich macht (5. Kapitel § 6 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA).“</i></p> <p>Damit stellte der G-BA die im Rahmen der Beratung erteilten Auskünfte ausdrücklich unter den Vorbehalt, dass es sich hierbei lediglich um nicht verbindliche Mitteilungen handele. Auch die Verfahrensordnung des G-BA geht in Kap. 5 § 7 Abs. 2 Satz 4 davon aus, dass die vom G-BA im Rahmen einer Beratung erteilten Auskünfte nicht verbindlich sind.</p> <p>Der G-BA hat also die zweckmäßige Vergleichs-</p>	<p>dass die Nutzenbewertung unter der von ihm formulierten Fragestellung durchgeführt wird. Dass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Form eines rechtsverbindlichen Beschlusses festgelegt wird, ändert nichts an der hohen faktischen Bindungswirkung ihrer Feststellung im Zeitpunkt der Mitteilung an den pharmazeutischen Unternehmer und der Beauftragung des IQWiG. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Behandlung, die nach dem anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in einer Indikation zweckmäßig und wirtschaftlich ist. Stellt der G-BA auf der Grundlage eines vollständig ermittelten Sachverhalts nach den in § 6 AM-NutzenV festgelegten Kriterien fest, welche Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie, mithin als Therapiestandard in einem bestimmten Anwendungsgebiet anzusehen ist, streitet eine Vermutung für die Richtigkeitsgewähr dieser Feststellung. Es bleibt dem pharmazeutischen Unternehmer zwar unbenommen, mit Begründung von dieser Feststellung abzuweichen. Entspricht die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und führt er den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hilfsweise im Dossier, läuft er Gefahr, dass das Dossier insoweit als unvollständig anzusehen ist.</p>
--	---	---

	<p>therapie im Beratungsgespräch nicht rechtsverbindlich festgelegt.</p> <p>2.2 Der G-BA hat über die zweckmäßige Vergleichstherapie noch nicht entschieden. Deshalb musste – mit Blick auf den in § 35a SGB V normierten Beibringungsgrundsatz und das hieraus resultierende „Recht des ersten Zugriffs“ des pharmazeutischen Unternehmers – den Ausführungen von BI hinsichtlich der Vergleichstherapie im Dossier ein besonderes Gewicht zukommen.</p> <p>Hiervon geht auch die Verfahrensordnung des G-BA aus. In § 9 Abs. 6 Satz 1 heißt es ausdrücklich, dass der pharmazeutische Unternehmer „für die zweckmäßige Vergleichstherapie ... alle verfügbaren Ergebnisse von klinischen Studien ...“ übermittelt. Diese Übermittlung hätte keinen Sinn, wenn es zulässig wäre, dass das IQWiG bereits vorab über die zweckmäßige Vergleichstherapie entscheidet und auf dieser Grundlage den Zusatznutzen schon aus formalen Gründen verneint.</p> <p>Vor diesem Hintergrund war es dem IQWiG nach Auffassung von BI/Lilly verwehrt, das Dossier von BI mit dem Argument von einer Begutachtung auszuschließen, die dortigen Ausführungen widersprechen der Festlegung der zweckmäßigen</p>	
--	--	--

	<p>Vergleichstherapie durch den G-BA. Eine solche Festlegung gibt es bislang nicht. Das IQWiG war auch nicht befugt, diese Entscheidung anstelle des G-BA zu treffen.</p> <p>3. Das IQWiG war zur vollständigen inhaltlichen Prüfung des Dossiers verpflichtet</p> <p>Das IQWiG war nach Auffassung von BI/Lilly verpflichtet, eine vollständige inhaltliche Prüfung des Dossiers vorzunehmen. Hierzu hätte es zunächst die von BI gewählte Vergleichstherapie Sitagliptin heranziehen müssen. Daneben hätte es anhand des Dossiers eine Nutzenbewertung gegenüber Sulfonylharnstoffen (SH) bzw. Insulin vornehmen müssen, wenn diese Substanzen aus fachlicher Sicht oder aufgrund des Auftrags des G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapien in Betracht kommen.</p> <p>3.1 Dies ergibt sich bereits aus § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V. Danach gilt ein Zusatznutzen nur dann als nicht belegt, wenn der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise trotz Aufforderung durch den G-BA nicht rechtzeitig oder nicht vollständig vorlegt. Diese gesetzliche Fiktion tritt also nur ein, wenn der pharmazeutische Unternehmer bereits in formaler Hinsicht seinen Beibringungspflichten nicht oder nicht</p>	
--	---	--

	<p>vollständig genügt, nachdem der G-BA den Unternehmer hierzu auffordert. An diesen Voraussetzungen fehlt es hier, denn die Vollständigkeit des Dossiers kann überhaupt erst beurteilt werden, wenn die zweckmäßige Vergleichstherapie rechtsverbindlich festgesetzt wurde. Vorher muss das IQWiG die zweckmäßige Vergleichstherapie als offen behandeln.</p> <p>Wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie aber wie hier noch nicht rechtsverbindlich durch den G-BA festgesetzt, ist es dem IQWiG verwehrt, bei Meinungsverschiedenheiten über die zweckmäßige Vergleichstherapie das Dossier von BI vollständig von einer Begutachtung auszunehmen. Denn diese einschneidende Rechtsfolge ist, wie § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V klarstellt, nur für den Fall der Verweigerung von Mitwirkungspflichten vorgesehen.</p> <p>3.2 Die Pflicht zur vollständigen, hinsichtlich der Vergleichstherapien offenen Begutachtung ist auch Folge des in § 35a SGB V sowie § 4 AM-NutzenV normierten „Rechts des ersten Zugriffs“ des pharmazeutischen Unternehmers. Hiermit wollte der Gesetzgeber den Untersuchungs-grundsatz, also die Pflicht der Verwaltungs-behörde, den Sachverhalt von Amts wegen zu ermitteln, im Ansatz beschränken und eine begrenzte Beibringungspflicht des pharmazeutischen Unternehmers begründen (vgl. auch Kap. 5 § 5 Abs. 1 Ver-</p>	
--	---	--

	<p>fO G-BA). Diese Verfahrensentscheidung des Gesetzgebers muss zur Konsequenz haben, dass die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier die maßgebliche Grundlage der Nutzenbewertung darstellen. Andernfalls würde die Pflicht des Unternehmers, das Dossier zu erstellen und hierbei eine zweckmäßige Vergleichstherapie auszuwählen, keinen Sinn ergeben. Deshalb eröffnet das Template, das der G-BA den pharmazeutischen Unternehmern zur Verfügung stellt, auch ausdrücklich die Möglichkeit, mit Begründung von der Vergleichstherapie abzuweichen, die der G-BA in der Beratung unverbindlich genannt hat.</p> <p>Übermittelt der pharmazeutische Unternehmer – wie hier – ein vollständiges Dossier, ist es für das weitere Verfahren wiederum konsequent, wenn das IQWiG (ebenso wie der G-BA) verpflichtet ist, die hierin enthaltenden Angaben vollständig auszuwerten. Dies betrifft alle Module des Dossiers. Das IQWiG darf also nicht Informationen <i>a priori</i> beschränken und andere Informationen – etwa mit Blick auf mögliche alternative Vergleichstherapien – unberücksichtigt lassen. Vielmehr müssen sie den Sachverhalt mit Blick auf alle rechtlich denkbaren Varianten prüfen.</p> <p>3.3 Dieser umfassende Prüfungsauftrag des IQWiG ergibt sich schließlich auch aus seinem Status und seinem Verhältnis zum G-BA.</p>	
--	--	--

	<p>Das IQWiG wird stets aufgrund einer gesetzlichen oder einer vom G-BA angeordneten Beauftragung tätig (§ 139a Abs. 3 SGB V). Dabei richtet es seine Institutstätigkeit am aktuellen medizinischen Wissensstand aus. Das IQWiG soll mit anderen Worten eine institutionalisierte Wissensbasis für die Arbeit des G-BA darstellen. Formal kann es sich hierbei um Ausarbeitungen, Gutachten, Stellungnahmen, Bewertungen oder Empfehlungen handeln. Entscheidend ist, dass diese Stellungnahmen keine Befugnis des IQWiG zur Setzung von Rechtsfolgen umfasst.</p> <p>Auch bei der frühen Nutzenbewertung ist deutlich zwischen der fachlichen Bewertung des Sachverhalts durch das IQWiG im Auftrag des G-BA einerseits und den rechtserheblichen Entscheidungen des G-BA zu unterscheiden. Im Verfahren der Nutzenbewertung liefert das IQWiG nur Entscheidungsgrundlagen für den G-BA, darf aber die Entscheidung nicht vorwegnehmen (Hess, Kassler Kommentar Sozialversicherungsrecht, § 139b Rn. 15).</p> <p>3.4 Für das vorliegende Verfahren bedeutet dies: Der Auftrag an das IQWiG auf Grundlage des § 35a Abs. 1 Satz 1 SGB V kann nur als inhaltlich offener Auftrag verstanden werden, der das IQWiG zur umfassenden Würdigung der zur Verfügung stehenden Daten verpflichtet. Im Umkehrschluss folgt hieraus, dass das IQWiG nicht dazu befugt</p>	
--	---	--

	<p>war, eigenständig den Prüfungsauftrag einzugrenzen und hierbei für den pharmazeutischen Unternehmer nachteilige Rechtsfragen zu entscheiden.</p> <p>4. Fortsetzung des Verfahrens durch vollständige Nutzenbewertung</p> <p>Die Dossierbewertung durch das IQWiG ist aus den oben genannten Gründen keine ausreichende Entscheidungsgrundlage für den Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung.</p> <p>Der G-BA ist nach Auffassung von BI/Lilly gehalten, den Verfahrensmangel zu korrigieren, indem er das Dossier von BI im laufenden Verfahren bewertet und zwar entweder anhand der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sitagliptin oder anhand der zweckmäßigen Vergleichstherapien, die der G-BA rechtsverbindlich festsetzen wird.</p>	
BI/Lilly	<p><u>Transparenzgebot hinsichtlich der Externen Gutachter</u></p> <p>Im Rahmen der Linagliptin-Nutzenbewertung hat das IQWiG nach eigenen Angaben einen medizinisch-fachlichen Berater und einen Patientenvertreter eingebunden. Welche Fragen genau gestellt wurden und welche Antworten genau gegeben wurden, lässt sich dem Gutachten des IQWiG jedoch nicht entnehmen. Es wird nur eine geraffte Kurzbewertung zur Verfügung gestellt.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten und Patientenvertretern sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

	<p>Dies genügt einem rechtsstaatlichen, transparenten Verwaltungsverfahren nicht.</p> <p>Die Fragen und Antworten dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung steuern. Sowohl die Auswahl der Fragen durch das IQWiG, als auch die Antworten dieser externen Personen, werden naturgemäß durch Wertungen und Dispositionen der Fragenden und Antwortenden beeinflusst. Die Auswertung von Antworten ohne Wiedergabe der Fragen und Antworten im Wortlaut ist im Allgemeinen manipulationsanfällig.</p> <p>Damit die Verfahrensbeteiligten die Möglichkeit haben, sich ein vollständiges Bild von den Fragen, Antworten und darauf aufbauenden Auswertungen des IQWiG zu machen, müssen sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden. Erst diese vollständige Wiedergabe ermöglicht eine differenzierte Stellungnahme und beseitigt von vornherein jeden Verdacht fehlender Transparenz und Objektivität.</p> <p>Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen zum Zeitpunkt der wissenschaftlichen Evaluation und nicht nur zur anschließenden Stellungnahme wäre aus wissenschaftlicher Sicht Pflicht.</p>	
--	--	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.8 ff.	BI/Lilly	<p><u>Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Der Zweck der frühen Nutzenbewertung ist eine methodisch-wissenschaftlich Bewertung des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (§35a Abs. 1 Satz 2, 3 SGB V). Die Auswahl der Vergleichstherapie ist maßgeblich für das gesamte Verfahren der frühen Nutzenbewertung, da hierauf die Fragestellung für das Dossier, die einzuschließenden Studien und in Folge dessen die Bewertung des Zusatznutzens beruht.</p> <p>BI hat sich aus diesem Grund entschlossen, im Vorfeld der Erstellung des Frühbewertungsdossiers eine Beratung beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Anspruch zu nehmen. In diesem Beratungsgespräch wurde BI die aus Sicht des G-BA zweckmäßige Vergleichstherapie emp-</p>	

		<p>fohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monotherapie (Linagliptin): Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) • Zweifachkombination (Linagliptin und Metformin): Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) • Dreifachkombination (Linagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff): Metformin und Humaninsulin <p>Diese Empfehlung ist zunächst rechtlich unverbindlich. Eine begründete Abweichung ist in der Dokumentenvorlage des G-BA zur frühen Nutzenbewertung auch ausdrücklich vorgesehen [1]. BI hat hiervon in seinem Frühbewertungsossier Gebrauch gemacht und sieht folgende Vergleichstherapien als zweckmäßige Vergleichstherapien im Sinne des §6 AM-NutzenV an:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monotherapie (Linagliptin): Sitagliptin • Zweifachkombination (Linagliptin und Metformin): Sitagliptin und Metformin • Dreifachkombination (Linagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff): Sitagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff <p>Im Frühbewertungsossier Linagliptin wurden alle potentiell möglichen Vergleichstherapien seitens BI geprüft und aufgrund der gesetzlichen Kriterien des §6 AM-NutzenV ausgeschlossen. Eine ausführliche Begründung ist in Modul 3, Abschnitt 3.1.2. hinterlegt.</p>	
--	--	--	--

	<p>Aus Sicht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (s. hierzu S. 12 Zeilen 5 ff. der frühen Nutzenbewertung) <i>„ergibt sich aus den vom pU vorgetragenen Argumenten (jedoch) nicht, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet wäre. Für die Nutzenbewertung wird daher die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.“</i></p> <p>BI/Lilly widerspricht dieser Einschätzung und erachtet die im Dossier vorgetragene Argumentation nach wie vor als ausreichend.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p><u>Standards der evidenzbasierten Medizin bzw. Stand der medizinischen Erkenntnisse</u></p> <p>a) <u>Stellenwert der DPP-4-Inhibitoren in der Therapiekaskade</u></p> <p>Die geltenden Standards der evidenzbasierten Medizin werden vor allem über die nationalen und internationalen Leitlinien (z.B. DDG, AkdÄ, SIGN), wie auch die nach evidenzbasierten Standards erstellten Therapiehinweise und Beschlüsse des G-BA abgebildet. In allen diesen Dokumenten haben DPP-4-Inhibitoren als Therapieoption einen Stellenwert bei Patienten, die nicht (mehr ausreichend) mit Metformin (und Sulfonylharnstoffen) behandelt werden können und/oder bei denen eine Therapie mit einem Insulin</p>	<p>Nach den Angaben des im Stellungnahmeverfahren befindlichen Therapiehinweises zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren kommen Gliptine als Kombinationstherapie nachrangig zu Metformin und Sulfonylharnstoffen bei Unverträglichkeit/Kontraindikation in Betracht, wenn Insulin nicht geeignet oder noch nicht angezeigt ist. Es wird auch darauf hingewiesen, dass der nachgewiesene Langzeitnutzen und das Hypoglykämierisiko einer Insulintherapie abzuwägen ist gegen den unbekanntem Langzeitnutzen und –schaden</p>
--	--	--

	<p>(noch nicht) angezeigt ist [2-7].</p> <p>In den Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 1 der Zwölften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung vom 15. August 2005) findet sich im Abschnitt „Blutglukosesenkende Therapie“ hierzu die folgende Aussage [8;9]:</p> <p><i>„Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Patientenpräferenzen Medikamente zur Blutglukosesenkung verwendet werden, deren positiver Effekt und deren Sicherheit im Hinblick auf die Erreichung der unter Ziffer 1.3.1 genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen wurden. Es handelt sich in der primären Monotherapie hierbei um folgende Wirkstoffe zur blutglukosesenkenden Behandlung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Glibenclamid (bei nicht übergewichtigen Patientinnen oder Patienten),</i> – <i>Metformin (bei übergewichtigen Patientinnen oder Patienten),</i> – <i>Human-Insulin.</i> <p><i>Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere als die oben genannten Wirkstoffe verordnet werden sollen (zum Beispiel Insulin-Analoga, weitere orale Antidiabetika), ist die Patientin oder der Patient darüber zu informieren, dass derzeit hierfür keine ausreichenden Belege</i></p>	<p>einer Gliptintherapie.</p> <p>Die Begründung für den nachrangigen Stellenwert liegt in der nachgewiesenen Reduktion der Gesamtmortalität und des Herzinfarkttrisikos für Metformin und der Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen für Sulfonylharnstoffe und Insulin. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen dagegen bislang Studien mit patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität oder diabetesbezogene Folgekomplikationen.</p> <p>Dies deckt sich auch mit den Therapieempfehlungen der AkdÄ, die Metformin als 1. Wahl und Sulfonylharnstoffe als 2. Wahl einstuft. Gliptine kommen in der Zweifachtherapie als weitere Option neben anderen oralen Antidiabetika oder Insulin in Betracht. Die AkdÄ weist darauf hin, dass für Gliptine bislang keine Belege für die Reduktion klinisch relevanter Endpunkte vorliegen. Nach § 6 Abs. 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) muss die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat. Dieses trifft für die Wirkstoffe Metformin, Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin zu, für die Endpunktstudien vorliegen und die aus</p>
--	--	---

	<p><i>zur Sicherheit im Langzeitgebrauch sowie zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vorliegen. Sie oder er ist im Übrigen darüber zu informieren, ob für den jeweiligen Wirkstoff Daten zur Wirksamkeit, Steuerbarkeit und Verträglichkeit vorliegen.“</i></p> <p>Das IQWiG hat am 3. Januar 2012 die Ergebnisse einer Recherche evidenzbasierter Leitlinien zur Behandlung von Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 vorgelegt. Ziel dieses Bewertungsberichtes ist es, aus aktuellen, methodisch hochwertigen Leitlinien diejenigen Empfehlungen zu identifizieren, die für die geplante Überarbeitung des entsprechenden Disease-Management-Programms (DMP) von Bedeutung sein könnten. In seinem Abschlussbericht stellt das IQWiG fest, dass <i>„das DMP an keiner Stelle dringend überarbeitet werden muss“</i> [10] <i>"Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 können (...) sicher sein, dass das derzeitige DMP in allen wesentlichen Punkten dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens entspricht"</i> [11].</p> <p>Hieraus leitet sich zum einen ab, dass die Empfehlungen des DMP Diabetes mellitus Typ 2 nach wie vor Gültigkeit haben und zum anderen, dass die Wirkstoffe Metformin, Sulfonylharnstoffe (namentlich Glibenclamid) und Human-Insulin eine Vorrangigkeitsstellung in der Therapie haben. Dies ist in diesem Kontext besonders relevant, da die DMP für sich in Anspruch nehmen, eine Behandlung nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien oder nach der jeweils besten verfügbaren Evidenz sowie unter Be-</p>	<p>diesem Grund, wie auch vom Stellungnehmer anhand verschiedener Quellen dargelegt, in vielen Therapieempfehlungen und Leitlinien sowie im Disease-Management-Programm als primär einzusetzende Wirkstoffe empfohlen werden. Diesen Wirkstoffen kommt daher ein besonderer Stellenwert zu. Für die Gliptine trifft dieser Sachverhalt dagegen nicht zu. Folglich ist der Wirkstoff Sitagliptin auch nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p>
--	--	---

		<p>rücksichtigung des jeweiligen Versorgungssektors abzubilden.</p> <p>Darüberhinaus findet sich auch in den Rahmenvorgaben nach §84 Abs. 7 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2012 in Anlage 3 eine ähnliche Aussage. Hier wird für Antidiabetika exklusive Insuline eine Leitsubstanzquote vorgegeben. Als Leitsubstanzen werden genannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metformin - Sulfonylharnstoffe [12]. <p>Diese Vorrangigkeit findet sich ebenfalls in den nach Aussagen des G-BA nach evidenzbasierten Standards erstellten Therapiehinweisen zu</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sitagliptin - Vildagliptin sowie in dem - im Anhörungsverfahren befindlichen Therapiehinweis zu DPP-4-Inhibitoren wieder [3-5]. <p><i>Die Anwendung von Gliptinen ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führen (...) bzw. bei Patienten in Betracht kommen, die für eine Insulintherapie nicht geeignet sind oder bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist“ [5].</i></p>	<p>Der G-BA hat in den bestehenden Therapiehinweisen zu Gliptinen den patientenrelevanten Nutzen von Metformin, Sulfonylharnstoffen und Humaninsulin bereits festgestellt und diese Wirkstoffe daher als die vorrangig einzusetzenden eingestuft. Auf Basis der Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 6 VerfO sind diese Wirkstoffe, jeweils in Abhängigkeit von der Therapiesituation, die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>
--	--	---	---

		<p>In der ergänzenden Stellungnahme gemäß §94 Abs. 1 Satz 3 SGB V zum Beschluss des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 finden sich vergleichbare Aussagen von Seiten des G-BA: „Einen wesentlichen Stellenwert in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 besitzen neben Metformin Sulfonylharnstoffe und Insuline.“ [13].</p> <p>Im Zwischenfazit kann festgehalten werden, dass der sozialrechtliche Rahmen, der für die an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärzte maßgeblich ist, und unter anderem über die folgenden Instrumente abgebildet wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Therapiehinweise und Begründungen des G-BA zum Leistungsrechtlichen Stand von Therapieoptionen, - Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme - Rahmenvorgaben für die Arzneimittelversorgung, <p>einen Stellenwert von Gliptinen (und damit auch für Linagliptin) in der Therapiekaskade vorsieht. Dieser ist insbesondere über den Entwurf des Therapiehinweises zu Gliptinen des G-BA bestätigt worden. Es ist daher nicht nachvollziehbar, dass Linagliptin mit Arzneistoffen verglichen werden soll, die nicht in derselben therapeutischen Situation eingesetzt werden (sollten).</p> <p>Entgegen der Einschätzung des IQWiG (s. S.10, Zeile 2 f.), dass „die Leitlinien der AkdÄ und der DDG sowie auch die kanadische Leitlinie die Gliptine auf einer Stufe mit Sul-</p>	
--	--	--	--

	<p><i>fonylharnstoffen (sehen)“, zeigt sich aus Sicht von BI/Lilly auch in diesen ein klar benannter Stellenwert von Gliptinen (und damit auch für Linagliptin) in der Therapiekaskade.</i></p> <p>In der Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) wird unter anderem folgendes festgehalten [6]: <i>„DPP-4 Inhibitoren sind Medikamente, die ergänzend zur Therapie mit Metformin, Thiazolidindionen oder Sulfonylharnstoffen eingesetzt werden können, wenn hierunter das gewünschte Therapieziel erreichbar ist oder wenn eine Gewichtszunahme oder Hypoglykämie abzuwenden ist.“</i> Besondere Bedeutung kommt hier dem Wort „ergänzend“ zu, da hieraus zu schließen ist, dass die DPP-4-Inhibitoren nur als „Ergänzung“ in Betracht kommen. Dieser Vorrang drückt sich auch in den Auflistungen zu Vor- und Nachteilen der verschiedenen Therapieoptionen aus, in denen bei allen therapeutischen Alternativen (außer bei Metformin und Sulfonylharnstoffen) auf ein Fehlen von Langzeitdaten verwiesen wird.</p> <p>Vergleichbare Aussagen sind auch in den Therapieempfehlungen der AkdÄ zu finden. Beispielsweise wird in der Kurzversion der Therapieempfehlungen („Auf einen Blick: Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2“) unter dem Punkt „Medikamentöse Maßnahmen“ festgehalten: <i>„Bei der Wirkstoffauswahl zur Blutzuckersenkung sind prioritär Antidiabetika einzusetzen, deren Wirksamkeit anhand klinischer Endpunkte, d. h. Reduktion diabetischer Komplikationen, kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität belegt ist. Wirksamkeitsnachweise anhand klinischer Endpunkte liegen nur vor für Metformin, Sulfonylharnstoffe und</i></p>	
--	--	--

		<p><i>Insulin</i>“ [14].</p> <p>Auch internationale Leitlinien (SIGN) bestätigen, dass Sulfonylharnstoffe und DPP-4-Inhibitoren eine unterschiedliche Rangfolge in der Therapiekaskade haben:</p> <p>Gemäß der Empfehlungsklassifikation der SIGN- Leitlinien werden Sulfonylharnstoffe dort mit dem höchsten Evidenzgrad A auch für die first line Behandlung empfohlen, sofern Patienten Kontraindikationen für Metformin haben: <i>„Sulphonylureas should be considered as first line oral agents in patients who are not overweight, who are intolerant of, or have contraindications to, metformin“</i> [7].</p> <p>Die SIGN Leitlinien wurden im März 2010 verfasst. Nach dem Algorithmus sind hier die Sulfonylharnstoffe vor den DPP-4-Inhibitoren genannt. In der Monotherapie werden die DPP-4-Inhibitoren nicht genannt, in der dualen Therapie auf gleicher Stufe wie Sulfonylharnstoffe und Pioglitazon, aber nicht als Erstlinientherapeutikum (SH als „usual approach“; DPP-4-Inhibitor als „alternative approach“). Die dreifach orale Therapie steht gleichberechtigt neben der dualen Therapie und Insulin.</p> <p>→ <u>Fazit</u></p> <p>Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in geltenden wie auch aktuell geplanten Therapiehinweisen, den Vorgaben für die strukturierten Behandlungsprogramme nach §137f Absatz 2 Satz 2 SGB V (DMP) und nationalen</p>	<p>Der nachrangige Stellenwert der Gliptine in den Therapiehinweisen des G-BA sowie darüber hinaus in verschiedenen Therapieempfehlungen, Leitlinien sowie im DMP ergibt sich unter anderem aus den bislang fehlenden Studien zu patientenre-</p>
--	--	---	---

	<p>bzw. internationalen wissenschaftlichen Leitlinien (z.B. DDG, SIGN, AkdÄ) DPP-4-Inhibitoren als Therapieoption angesehen werden, die einen Stellenwert bei Patienten haben, die nicht (mehr ausreichend) mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen behandelt werden können bzw. bei denen eine Insulintherapie nicht geeignet oder noch nicht indiziert ist. Selbst wenn der Argumentation hinsichtlich des Stellenwertes der DPP-4-Inhibitoren alleine auf der Basis der Leitlinienempfehlungen nicht gefolgt wird, so kann dies im Zusammenhang mit den Sozialrechtlichen Empfehlungen und Vorgaben nicht negiert werden, so dass die von BI im Frühbewertungsdossier herausgearbeitete Vergleichstherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des §35a SGB V darstellt.</p> <p>→ <u>Spezielle Aspekte</u></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung des Frühbewertungsdossiers von BI fest (s. S. 9, Zeile 38 f.), dass <i>„die vom pU genannten deutschen Leitlinien (AkdÄ, DDG) bspw. keine Empfehlungen zur Gabe von Gliptinen – und damit auch nicht zu Sitagliptin – in der Monotherapie enthalten“</i>. Dieser Sachverhalt ist korrekt wieder gegeben. Beispielsweise enthalten die evidenzbasierten Leitlinien der DDG weder in der Version, die zum Zeitpunkt der Zulassung der ersten Vertreter der DPP-4-Inhibitoren vorlag, noch in der Überarbeitung der Leitlinie aus dem Jahr 2011, eine Aussage, dass DPP-4-Inhibitoren in der Monotherapie empfohlen werden. Dies kann jedoch im Sinne der zuvor aufgeführten Argumentation interpretiert werden, da hierdurch der Stel-</p>	<p>levanten Endpunkten wie Folgekomplikationen oder Mortalität. Als zweckmäßige Vergleichstherapie kommen gemäß den Kriterien nach § 6 Verfo nur Metformin, Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin infrage.</p>
--	---	--

		<p>lenwert der Gliptine als nachrangig einzusetzendes Therapeutikum nach Metformin und SH bestätigt wird.</p> <p>Desweiteren wird von Seiten des IQWiG angemerkt (s. S. 10, Zeile 28 ff.), dass „nach unzureichender Einstellung des Blutzuckerspiegels mit einer Zweifachkombination verschiedener Antidiabetika eine Insulintherapie (entweder als Monotherapie oder zusätzlich zu einem OAD) empfohlen wird“. Dieser Aussage wird von Seiten von BI/Lilly widersprochen. In der evidenzbasierten Leitlinie des SIGN wird die orale Dreifachtherapie gleichberechtigt neben einer Therapie mit injectable agents (Insulin, GLP1; ggf. in Kombination mit Metformin oder SH) genannt [7]. Vergleichbare Aussagen wurden auch vom G-BA getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - „Wenn eine Kombination von Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt oder wegen Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten nicht indiziert ist, kann die Kombinationstherapie mit einem Gliptin bei Patienten in Betracht kommen, die für eine Insulintherapie nicht geeignet sind oder bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist“ [5]. - „Nach Versagen einer Metformin / Sulfonylharnstoff- 	<p>In der Leitlinie des SIGN sind sowohl eine orale Zweifach- oder Dreifachkombination als auch die Insulintherapie als Optionen genannt.</p> <p>Die AkdÄ, die DDG, die CDA⁷ sowie die ADA / EASD⁸ empfehlen dagegen keine oralen Dreifachtherapien oder empfehlen diese nicht bevorzugt vor Beginn einer Insulintherapie.</p> <p>In der Leitlinie der DDG heißt es auf S. 53: „Die Kombination von drei OADs sollte nur in besonde-</p>
--	--	---	--

7 Canadian Diabetes Association. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Canadian Journal of Diabetes 2008; 32 (Suppl 1): S1-S201

8 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al., Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy; a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2009; 52(1):17-30

		<p><i>kombination ergibt sich grundsätzlich die Möglichkeit, ein weiteres orales Antidiabetikum (Gliptine) oder ein Inkretinmimetikum hinzuzufügen <u>oder</u> eine Insulintherapie einzuleiten ggf. auch in Kombination mit oralen Antidiabetika. (...) im Einklang mit den Ergebnissen der anderen Therapievergleiche fand sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die orale dreifach Kombination hinsichtlich einer geringeren Rate für bestätigte nächtliche Hypoglykämien (...)“ [13].</i></p> <p>Im G-BA Beratungsgespräch wurde als Grund für die Wahl von Humaninsulin plus Metformin als Vergleichstherapie eine schlechte Steuerbarkeit einer dreifachen oralen Therapie genannt [15]. Inwieweit jedoch durch eine Therapie mit Insulin eine bessere Steuerbarkeit der Therapie als unter einer oralen Dreifachkombination vorliegt, muss kritisch hinterfragt werden. Diese Sichtweise des G-BA ist durch keinerlei klinische Studien untermauert. Es handelt sich um Experteneinschätzungen die auch anders interpretiert werden können. Auch der IQWiG Bewertungsbericht Nr.111 zu Linagliptin gibt hierzu keine weiteren wissenschaftlichen Begründungen.</p> <p>Insbesondere das Risiko einer Hypoglykämie dürfte unter</p>	<p>ren Situationen angewendet werden (z. B. Notwendigkeit der Vermeidung einer Insulintherapie aus berufsbedingten Gründen).“</p> <p>Die zitierten Angaben aus dem Therapiehinweis des G-BA beziehen sich nicht explizit auf eine Dreifachkombination. Darüber hinaus wird darauf hingewiesen, dass eine Kombinationstherapie mit einem Gliptin nur dann in Betracht kommt, wenn die Insulintherapie nicht geeignet oder noch nicht angezeigt ist.</p> <p>Die Kombination einer Insulintherapie mit Metformin ist vor dem Hintergrund eines verringerten Insulinbedarfes sowie einer Reduzierung der Gewichtszunahme eine zweckmäßige Therapie.⁹¹⁰</p> <p>Die Stellungnahme des G-BA zum Verordnungs-ausschluss der Glitazone bezieht sich auf die Bewertung des Schadenspotenzials der Glitazone, der sich auch in der oralen Dreifachtherapie zeigte. Dem Schreiben liegt ein anderer Sachverhalt als die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrunde. Im Übrigen wird auch in</p>
--	--	--	---

9 Goudswaard et al., Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD003418. DOI: 10.1002/14651858.CD003418.pub2.

10 Van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? Diabetes Obesity and Metabolism, 11, 2009, 415-432

		<p>einer Therapie mit Humaninsulin bei vergleichbarer HbA1c Kontrolle gegenüber einer oralen Dreifachkombination unverhältnismäßig erhöht sein. Darüberhinaus führt eine Insulintherapie zu einer unerwünschten Gewichtszunahme [16]. Die Steuerbarkeit medizinischer Interventionen wird von Faktoren beeinflusst wie der Möglichkeit, auftretende unerwünschte Wirkungen schnell und wirkungsvoll zu beheben. In diesem Zusammenhang spielt auch die sogenannte therapeutischen Breite von Medikamenten eine entscheidende Rolle. So konnte auch in einer jüngst publizierten Metaanalyse bei Patienten mit einer Kombinationstherapie mit Insulin nicht nur eine signifikante Gewichtszunahme sondern auch eine Verdoppelung der Rate an schweren Hypoglykämien im Vergleich zu einer Dreifachkombinationstherapie ohne Insulin dargestellt werden [16]. Mit Sitagliptin und Linagliptin stehen Medikamente zur Verfügung, die eine große therapeutische Breite ohne substanz eigenes Hypoglykämierisiko aufweisen [6;17-19].</p> <p>Da keine wissenschaftlichen Studien zur Frage der Steuerbarkeit einer oralen Dreifachtherapie versus einer (kombinierten) Insulintherapie vorliegen, kann auf Studien zum medizinischen Betreuungsaufwand zurück gegriffen werden. So konnte in der INSTIGATE Studie ein 1,7facher Anstieg der direkten Kosten innerhalb von 6 Monaten nach Einleitung einer Insulintherapie bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 dargestellt werden [20].</p> <p>b) <u>Evidenzbasis der zweckmäßigen Vergleichstherapie des</u></p>	<p>diesem Schreiben des G-BA der wesentliche Stellenwert von Metformin, Sulfonylharnstoffen und Insulin beschrieben.</p> <p>In der zitierten Metaanalyse [16] zum Effekt einer zusätzlichen Gabe von Antidiabetika zur Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoff konnte keine Metaanalyse zur Häufigkeit von Hypoglykämien durchgeführt werden, weil schwere Hypoglykämien bei einigen Studien nicht für jede Gruppe berichtet wurden. Auch handelt es sich um eine Auswertung zu Studien, bei denen Insulin als dritter Wirkstoff zu einer Kombination aus Sulfonylharnstoff und Metformin gegeben wurde und nicht um die Kombination aus Metformin und Humaninsulin. Die Analyse ermöglicht auch keinen Vergleich einer Gliptintherapie gegenüber einer Insulintherapie.</p>
--	--	---	--

		<p><u>G-BA</u></p> <p>Gemäß der AM-NutzenV (§6 Abs. 1 Satz 1 und 2) und der Verfahrensordnung des G-BA (§6 Abs. 2) wird zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angeführt, dass diese regelhaft nach Maßstäben zu bestimmen ist, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA wurde BI mitgeteilt, dass für die Einschätzung der Sulfonylharnstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie bei der Mono- und Zweifachtherapie in erster Linie die Ergebnisse der UKPDS zu Grunde liegen [15].</p> <p>Hinsichtlich dieser Studie ist festzuhalten, dass diese Studie signifikante Ergebnisse für mikrovaskuläre Endpunkte erbracht hat, nicht aber für makrovaskuläre und mortalitätsrelevante Endpunkte. Die Ergebnisse der UKPD-Studie belegen insbesondere die klinische Bedeutung einer Blutzuckeroptimierung im Hinblick auf die Entwicklung mikrovaskulärer Komplikationen. Für die Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin wurden im Gegensatz Hinweise für eine therapieassoziierte Steigerung der Mortalität beobachtet (Modul 3 S. 12-14). Darüberhinaus wird auf die im Rahmen des Frühbewertungsdossiers angeführte Kritik an der Qualität der UKPD-Studie verwiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In seinem aktuellen Rapid Report „Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2“ kommt das IQWiG zu folgenden Schluss: <i>„Bei der UKPDS wurde vor allem aufgrund der wiederholt angepassten Fallzahlplanung und Änderungen der Endpunkte</i> 	<p>Das IQWiG hat die UKPDS in die Bewertung im Rahmen des Rapid Reports A05-07 eingeschlossen und das Verzerrungspotenzial dargestellt und diskutiert. Dazu gehört auch die fehlende Verblindung, die alle vom IQWiG eingeschlossenen Studien betraf.</p>
--	--	---	---

		<p><i>das Potenzial für Verzerrung als hoch erachtet. So wurde während der Studie die Fallzahlplanung wiederholt geändert, mit wechselnden Endpunkten, die in ihrer Kombination zugenommen und in ihrer klinischen Relevanz abgenommen haben. Somit ist zwar die Berichterstattung im engeren Sinne nicht als ergebnisgesteuert zu betrachten, es kann aber nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Entscheidung zur Erweiterung völlig unabhängig von den beobachteten Ergebnissen war, denn zumindest Teilergebnisse lagen zum Zeitpunkt der Studienerweiterung bereits vor.“ [21]</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die UKPD-Studie wurde in einem unverblindeten Studiendesign durchgeführt (Modul 3 S. 12-14). Eine Verzerrung der Studienergebnisse kann daher nicht ausgeschlossen werden. • Die Daten der Studie erlauben aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nur Rückschlüsse auf eine sehr begrenzte Gruppe von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. So wurden in der UKPD-Studie lediglich frisch manifeste Patienten unter 65 Jahren und ohne wesentliche kardiovaskuläre Komplikationen eingeschlossen (s. Modul 3) [22]. • Das Studiendesign lässt keine Aussage zum Effekt einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu den anderen Therapien zu (siehe Modul 3) [23]. Die Therapie mit Sulfonylharnstoffen wurde auch in der Gruppe mit konventioneller Therapie bei mindestens einem Drittel der Patienten zu einem späte- 	<p>Dieses Argument spricht nicht gegen eine Berücksichtigung der Studienergebnisse der UKPDS.</p> <p>In allen Langzeitstudien ist mit Therapieversagen oraler Antidiabetika und Einstieg in die Insulintherapie zu rechnen. Um in der UKPDS dennoch Aussagen zum Einfluss der verschiedenen therapeutischen Strategien mit Insulin, Sulfonylharnstoffen und Diät treffen zu können, wurde durch das Protokoll eine möglichst lange Monotherapie</p>
--	--	--	---

		<p>ren Zeitpunkt eingeleitet; in der Gruppe mit intensivierter Therapie blieben von ursprünglich 1.573 mit einem Sulfonylharnstoff behandelten Patienten nur noch 966 auf Monotherapie, die restlichen Patienten erhielten Insulin oder zusätzlich Metformin. Daher war das Studiendesign eher dafür geeignet, Unterschiede zwischen einer intensivierten und einer weniger intensiven Therapie mit Sulfonylharnstoffen plus Insulin aufzuzeigen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Nachweis eines Langzeitnutzens von Sulfonylharnstoffen basiert lediglich auf den unterschiedlichen Raten photokoagulationspflichtiger Retinopathien in der Sulfonylharnstoff-Gruppe und der Gruppe mit konventioneller Therapie (Diät, Bewegung) in der UKPD-Studie. In Bezug auf andere Endpunkte konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden [23] (siehe auch Modul 3). • Des Weiteren wurden die Ergebnisse für zwei Sulfonylharnstoffe berichtet, deren Bedeutung für den Deutschen Markt stark eingeschränkt ist: Chlorpropamid ist derzeit in Deutschland nicht verfügbar und Glibenclamid wurde in Dosierungen von 2,5 bis 20 mg verwendet [23]. Die in Deutschland zugelassene maximale Dosierung von Glibenclamid beträgt jedoch 10,5 mg täglich [24;25]. Da aus der UKPD-Studie keine Daten vorliegen, wie viele Patienten mit welcher Glibenclamid-Dosierung behandelt wurden, so dass eine differenzierte Analyse nicht möglich ist, kann die UKPD-Studie, neben den zuvor 	<p>mit den jeweiligen Substanzen vorgeschrieben. Eine Ergänzung der Therapie durfte erst bei deutlicher Verschlechterung der Stoffwechsellage oder Auftreten hyperglykämischer Symptome erfolgen. Angesichts der langen Laufzeit der Studie ist ein Anteil 62% Patienten, die bei Studienende noch eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie erhielten als hoch zu bewerten.</p>
--	--	--	--

		<p>genannten methodischen Schwächen der Studie, nicht als Begründung für die Wahl von Sulfonylharnstoffen als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden.</p> <p>Werden nationale Leitlinien, wie die der DDG oder der AkdÄ, zur Klärung der Frage nach der Evidenzbasis der vom G-BA empfohlenen zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen, findet sich folgendes:</p> <p>In den Leitlinien der DDG wird zum Stellenwert der Sulfonylharnstoffe angeführt: <i>„Glibenclamid ist der einzige in Deutschland verfügbare Sulfonylharnstoff, dessen Langzeitanwendung nachgewiesenermaßen zu einer signifikanten Abnahme mikrovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes führte“</i> [6]. Als Quelle dient wiederum die UKPD-Studie, was aus den zuvor genannten Gründen jedoch keine Grundlage für die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne der frühen Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V sein kann.</p> <p>Die Therapieempfehlungen der AkdÄ führen neben der UKPD-Studie zusätzlich die ADVANCE-Studie an: <i>„Zur Reduktion mikrovaskulärer Diabeteskomplikationen liegen zwei wesentliche Studien vor (54;57). Die UKPDS 33 (54) ergab im Vergleich zur konventionellen Therapie bei intensiverer Behandlung mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid und Chlorpropamid (in Deutschland nicht im Handel) eine Reduktion von photokoagulationspflichtigen Retinopathien. In der ADVANCE-Studie, die ein Patientenkollektiv mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersuchte, wurde bei primärer Gabe von Gliclazid und bei Bedarf weiterer Antidi-</i></p>	
--	--	--	--

		<p><i>abetika, eine Verminderung der Nephropathien nicht aber der Retinopathien erreicht (57). In beiden Studien kam es unter dieser Therapie auch zu einer Zunahme des Gewichts und von Hypoglykämien“ [2]. Hierzu kann folgendes angemerkt werden.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • In der ADVANCE-Studie [26] wurde Gliclazid als Teil einer intensiven Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bedeutsamen mikro- oder makrovaskulären Erkrankungen in der Vorgeschichte oder mehr als einem kardiovaskulären Risikofaktor eingesetzt. Behandlungsziel war in der intensiviert behandelten Gruppe durch Anwendung von Gliclazid plus anderen Medikamenten einen HbA1c-Zielwerten von $\leq 6,5\%$ zu erreichen. Am Studienende wurden in der Gliclazid-Gruppe HbA1c-Werte von im Mittel $6,5\%$ im Vergleich zu $7,3\%$ in der Gruppe mit Standardtherapie erreicht. • Werden die beiden Gruppen näher betrachtet zeigt sich, in der intensiviert behandelten Gruppe im Vergleich zur Standardtherapie ein wesentlich häufiger Einsatz zusätzlicher Medikamente: $+7\%$ mehr Metformin, $+6,5\%$ mehr Acarbose, $+8\%$ mehr Thiazolidindione und $+16\%$ häufiger Insulin. • Die Studie war randomisiert, hatte aber eine offene Behandlung mit einem „vorgeschlagenen“ Behandlungsschema. Die Ärzte waren frei in ihrer Therapieentscheidung. Die intensiviert behandelten Patienten waren doppelt so häufig in der Praxis wie die Patienten in der Vergleichsgruppe mit Standardthe- 	
--	--	---	--

		<p>rapie, wodurch ein nicht zu unterschätzendes Verzerrungspotential sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene postuliert werden kann.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als weitere Aspekte die ein Verzerrungsrisiko in sich bergen, kann zudem angeführt werden, dass <ul style="list-style-type: none"> ○ aufgrund einer unerwartet niedrigen Ereignisrate die Beobachtungszeit in der Studie verlängert und der primäre Endpunkt nachträglich angepasst wurde, ○ keine Information zum Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vorliegen, ○ für zahlreiche Endpunkte die Gründe für Therapieabbruch nicht bekannt sind. • Im Rapid Report des IQWiG zur normnahen Blutzuckereinstellung wurden seitens des Instituts ferner festgehalten [21], dass „<i>Proteinurie bzw. Albuminurie nicht als valide Surrogatparameter für die Progression der Niereninsuffizienz bzw. die terminale Niereninsuffizienz angesehen werden [31]. (...) Darüber hinaus wurden in der ADVANCE-Studie weitere Ergebnisse zu einem kombinierten Endpunkt Neuentwicklung oder Progression einer Nephropathie berichtet (definiert als das Auftreten einer Makroalbuminurie, Verdoppelung des Serumkreatinins auf zumindest 2,26 mg/dl, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und Tod aufgrund einer Nierenerkrankung). Dieser kombinierte Endpunkt</i> 	
--	--	---	--

		<p><i>setzte sich z. T. aus Komponenten zusammen, die nicht patientenrelevant und damit auch für diesen Rapid Report nicht relevant waren, z. B. Makroalbuminurie. Hierbei ist bemerkenswert, dass laut Angaben der Autoren dieser Faktor jene Komponente darstellte, für die der größte Effekt der Intervention gefunden wurde. In der Gruppe der intensiviert therapierten Patienten waren weniger Patienten betroffen als in der Kontrollgruppe (4,1% vs. 5,2%), der Unterschied war statistisch signifikant (Tabelle 34).“ [21]</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • In wieweit sich hieraus tatsächlich eine Reduktion der mikrovaskulären Endpunkte ableiten lässt, ist kritisch zu hinterfragen. Dies spiegelt sich auch in der Fachinformation von Gliclazid (DIAMICRON UNO® 60mg) wieder, in der kein Hinweis auf die Verringerung von mikrovaskulären Endpunkten angegeben wird. <p>→ <u>Fazit</u></p> <p>Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass weder die UKPD- noch die ADVANCE-Studie, wie sie in nationalen Leitlinien als Rationale für den Stellenwert der Sulfonylharnstoffe angeführt werden, geeignet sind für die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die frühe Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Beide Studien spiegeln nicht den deutschen Versorgungskontext wider und weisen zahlreiche methodische Schwächen auf, so</p>	<p>Trotz ihrer methodischen Grenzen kommt der UKPDS aufgrund ihrer langen Studiendauer mit einer medianen Laufzeit von 10 Jahren und der Untersuchung patientenrelevanter Endpunkte eine besondere Bedeutung zu. Aus Sicht des G-BA ist der Stellenwert von Metformin, Sulfonylharnstoffen und Insulin unstrittig (siehe auch Bewertung zum ersten Einwand „Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Auch muss festgestellt werden,</p>
--	--	---	---

	<p>dass diese nicht dem internationalen Standard der evidenzbasierten Medizin im Sinne des §35a SGB V bzw. des §6 Abs. 1 der AM-NutzenV entsprechen.</p> <p>→ <u>Spezielle Aspekte</u></p> <p>Das IQWiG führt in seinem Bewertungsbericht zum Frühbewertungsdossiers von BI an (s. S10, Zeile 41 ff.), dass <i>„der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie unter anderem nach den Maßstäben bestimmt hat, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Hierzu hat der G-BA die vorliegende Evidenz zu den Therapiealternativen herangezogen. Dies kann zwar die UKPDS einschließen, ist aber weder für die Sulfonylharnstoffe noch für Insulin auf diese Studie beschränkt“</i>. Diese Argumentation wird allerdings in keiner Weise durch wissenschaftliche Quellen oder Nennung der einbezogenen Evidenz untermauert, wohingegen BI sowohl in seinem Frühbewertungsdossier, wie auch in der vorliegenden Stellungnahme ausführlich darlegt, dass die vorliegende Evidenz zu Sulfonylharnstoffen nicht ausreichend ist, um diese als Quelle für die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für Verfahren der frühen Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V heranzuziehen.</p> <p>Des Weiteren wird von Seiten des IQWiG angemerkt (s. S. 11, Zeile 2 f.), dass <i>„der pU keine Studie benennt, aus denen sich eine Vorrangigkeit von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen ergeben würde.“</i> Hierzu sei angemerkt, dass BI/Lilly sich bei seiner Aussage, dass ein Zusatznut-</p>	<p>dass im Gegensatz dazu zum Wirkstoff Sitagliptin keine Studie zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegt. Dies wurde auch in der mündlichen Anhörung nochmals bestätigt. Sitagliptin kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>Sulfonylharnstoffe sind im Übrigen eine wirtschaftliche Therapie und in der Praxis bewährt (siehe auch Bewertung zum ersten Einwand „Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Sie sind eine zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet.</p> <p>Nach den Therapiehinweisen des G-BA sind Metformin, Sulfonylharnstoffe und auch Insulin die</p>
--	--	---

	<p>zen von Sitagliptin gegenüber SH bereits durch den G-BA festgestellt wurde unter anderem auf den Entwurf eines Therapiehinweises des G-BA bezieht, in welchem Sitagliptin ein geringeres Schadenspotential (Hypoglykämie) im Vergleich mit Sulfonylharnstoffen bestätigt wurde [5].</p> <p>Das geringere Schadenspotential wurde auch im Rahmen der Entscheidung des G-BA zum Verordnungsausschluss der Glitazone bestätigt, in dem es heißt: <i>„Der G-BA berücksichtigt bei seiner Entscheidung, dass für die neueren Wirkstoffklassen wie die Gliptine (erste Zulassung 2007) und Inkretinmimetika (erste Zulassung 2006) in Studien über Zeiträume von 2 Jahren Hinweise und Belege für ein relevantes Schädigungspotential nicht nachgewiesen sind (...). Sowohl für die Monotherapie bei Metforminunverträglichkeit oder –kontraindikationen als auch für die Kombinationstherapie nach Monotherapieversagen (2-fach, 3-fach Kombinationen) stehen Behandlungsalternativen mit geringer ausgeprägtem Schadenspotential zur Verfügung“</i> [13].</p> <p><u>Postulat der Übereinstimmung der Anwendungsgebiete zwischen dem zu prüfenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie</u></p> <p>Das IQWiG stellt auf Seite 11, Zeile 18 ff. der frühen Nutzenbewertung fest, dass <i>„Sitagliptin das gesamte Anwendungsgebiet von Linagliptin umfasst“</i>. Dies sei aber <i>„kein Argument für die ausschließliche Festlegung von Sitagliptin</i></p>	<p>vorrangig einzusetzenden Therapien. Nur wenn Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin aufgrund von Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder unzureichender Blutzuckerkontrolle nicht angewendet werden können, kommt der Einsatz von Gliptinen in Betracht. Der gegenüber Sulfonylharnstoffen geringeren Hypoglykämierate (bei insgesamt geringen, statistisch nicht unterschiedlichen Raten für schwere Hypoglykämien) wird nur für den Einzelfall Relevanz beigemessen, nämlich bei hypoglykämiegefährdeten Patienten mit niedrigen HbA1c-Zielwerten.</p>
--	--	---

	<p><i>als zweckmäßige Vergleichstherapie und stellt auch die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht infrage</i>“. Wie das IQWiG ferner festhält, wäre es grundsätzlich möglich, dass <i>„für ein Arzneimittel je nach Anwendungsgebiet unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt werden können“</i>, wenn verschiedene Therapiesituationen vorliegen.</p> <p>Sitagliptin ist für ein nahezu identisches Indikationsgebiet zugelassen, für das Linagliptin eine Zulassung hat. Dies ist eine notwendige Bedingung die auch für die Sulfonylharnstoffe gilt, wobei dies nicht hinreichend ist, da sich die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Maßstäben ergibt, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ableiten. Ergibt sich aus diesen Maßstäben jedoch keine Alternative, ist dieses Argument an dieser Stelle notwendig, aber eben nicht hinreichend.</p> <p><u>Berücksichtigung von Vergleichstherapien, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt wurde</u></p> <p>Das IQWiG führt hinsichtlich des Kriteriums der Berücksichtigung von Vergleichstherapien, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt wurde, an (s. S. 11, Zeile 30 ff.), <i>„dass bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bevorzugt solche Therapien gewählt werden sollen, deren Nut-</i></p>	<p>Siehe Bewertung zum ersten Einwand unter spezifische Aspekte „Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie“.</p>
--	--	--

		<p><i>zen bereits durch den G-BA festgestellt worden ist. Dies ist jedoch nicht als zwingende Voraussetzung für die Festlegung anzusehen“.</i></p> <p>Der G-BA hat im Jahr 2007 einen Bewertungsauftrag der Sulfonylharnstoffe an das IQWiG zurückgenommen, da „<i>der Stellenwert der Substanzen und damit auch die Versorgungsrelevanz in den genannten Behandlungsfeldern hinlänglich bekannt ist</i>“ [27]. Wie zuvor bereits angeführt, kann dies für die Sulfonylharnstoffe so nicht gelten, da die Evidenzbasis dieser Substanzklasse nicht so eindeutig ist, wie immer wieder angeführt wird.</p> <p>Zum anderen gilt auch bei diesem Kriterium wiederum, dass das vorrangige Kriterium zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sich aus Maßstäben ergibt, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ableiten. Ergibt sich aus diesen Maßstäben jedoch keine Alternative, kann dieses Argument an dieser Stelle notwendig sein, aber eben nicht hinreichend.</p> <p><u>Wirtschaftlichkeitsgebot</u></p> <p>Das Kriterium der Wirtschaftlichkeit ist bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur ein Aspekt der berücksichtigt werden sollte, sofern zwei nach den Standards der evidenzbasierten Medizin gleichwertige Therapien zur Auswahl stehen. Dies bedeutet wiederum, dass an erster Stelle zu prüfen ist, welches Therapeutikum nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und den Kriterien der evidenzbasierten Therapie als zweckmäßig angesehen</p>	<p>Da zu Sitagliptin keine Studien zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen, bestehen diesbezüglich nicht mehrere als äquivalent einzustufende Alternativen.</p> <p>Sulfonylharnstoffe sind im Übrigen jedoch auch eine wirtschaftliche Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. So findet sich auch im Therapiehinweis die</p>
--	--	--	---

		<p>werden kann. Ergibt sich bereits aus dieser Prüfung, dass keine Alternativen vorliegen, greift dieses Kriterium nicht. Zusätzlich sei angeführt, dass der G-BA selbst in seinem Entwurf des Therapiehinweises festhält, dass die Wirtschaftlichkeit der DPP-4-Inhibitoren gegeben ist und zwar in Fällen „<i>bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind, oder nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führen</i>“ [5].</p> <p>Fazit</p> <p>Aufgrund der gesetzlichen Kriterien des SGB V, der AM-NutzenV und nachgelagert der Verfahrensordnung des G-BA, ist die Vergleichstherapie regelhaft nach den Maßstäben zu bestimmen, die sich aus den Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Gilt für dieses übergeordnete Kriterium bereits, dass es für die vom G-BA empfohlene zweckmäßige Vergleichstherapie keine Gültigkeit besitzt, es aber auf die von BI ausgewählte zweckmäßige Vergleichstherapie Anwendung findet, sind die nachfolgenden Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vernachlässigen. Die von BI gewählte Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monotherapie (Linagliptin): Sitagliptin • Zweifachkombination (Linagliptin und Metfor- 	<p>Angabe, dass Metformin, Sulfonylharnstoff oder eine Kombination dieser oralen Antidiabetika bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.</p>
--	--	--	---

		<p>min): Sitagliptin und Metformin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dreifachkombination (Linagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff): Sitagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff <p>besitzt damit nach wie vor Gültigkeit.</p> <p>Ergänzend sei angemerkt, dass auch das Scottish Medicines Consortium (SMC) bei seiner Bewertung von Linagliptin Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen hat. Das SMC empfiehlt Linagliptin in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus Metformin alleine nicht ausreichen und die Patienten für eine Sulfonylharnstofftherapie nicht in Frage kommen [28].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin wird Sitagliptin bestimmt.</p>	
--	--	---	--

S.12 ff.	BI/Lilly	<p><u>Nutzen und Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Zweifachtherapie)</u></p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Hinsichtlich des Nutzens und Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zunächst drei Aspekte festzuhalten. Zum Ersten ist, wie zuvor bereits ausgeführt, die Auswahl der Vergleichstherapie maßgeblich für das gesamte Verfahren der frühen Nutzenbewertung, da hierauf die Fragestellung für das Dossier, die einzuschließenden Studien und in Folge dessen die Bewertung des Zusatznutzens beruht. Zum Zweiten ist die Empfehlung des G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch, bis zu einem Beschluss des G-BA, rechtlich unverbindlich. Eine begründete Abweichung ist in der Dokumentenvorlage des G-BA zur frühen Nutzenbewertung explizit vorgesehen und möglich. Zum Dritten vertritt BI/Lilly nach wie vor die Ansicht, dass die im Frühbewertungsdossier dargelegte und mit dieser Stellungnahme vertiefte Herleitung von Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des §6 Abs. Satz 1 und 2 der AM-NutzenV erfolgte.</p> <p>Entgegen der Einschätzung des IQWiG (s. Seite 3, Zeile 33 f.), dass „Studien, die für die oben genannten Fragestellungen (Anmerkung: Nutzenbewertung gegenüber der vom G-BA empfohlenen Vergleichstherapie) relevant gewesen wären, explizit aus der Bewertung ausgeschlossen wurden“, sind entsprechende Studiendaten (Studie 1218.20: direkter Vergleich zwischen Linagliptin und Glimepirid über</p>	<p>Siehe Bewertung zum Einwand unter allgemeine Aspekte.</p>
----------	----------	--	--

		<p>104 Wochen) im Frühbewertungsdossier enthalten und liegen dem G-BA bzw. dem IQWiG vor. Bedingt durch die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sitagliptin und aufgrund der definierten Einschlusskriterien der Fragestellung konnte die Studie 1218.20 jedoch nicht in den im Modul 4 betrachteten Studienpool eingeschlossen werden, was jedoch keineswegs bedeutet, dass diese explizit ausgeschlossen wurde.</p> <p>Gemäß § 9 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, 5. Kapitel (Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35 a SGB V) enthalten die Module 1-4 eines Frühbewertungsdossiers die Grundlagen auf die sich die Bewertung stützt. Damit sind Informationen, die im Modul 3 enthalten sind, ausdrücklich eingeschlossen. Modul 5 enthält Dokumente, die für die Aussagen in den Modulen 2-4 herangezogen werden. Wie zuvor bereits dargelegt (siehe hierzu Ausführungen unter „Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten“), wäre das IQWiG verpflichtet gewesen, eine vollständige inhaltliche Prüfung des Frühbewertungsdossiers vorzunehmen, was auch die Angaben im Dossier anbelangt, die allein aus verfahrenstechnischen Gründen nicht im Modul 4, sondern in Modul 3 zum Vergleich gegenüber Sulfonylharnstoffen angeführt sind.</p> <p>Aufgrund der bereits im Dossier eingeschlossenen Daten zur Studie 1218.20 könnte ein beträchtlicher Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen belegt werden, würde man der rechtlich unverbindlichen Vergleichstherapie-Empfehlung des G-BA folgen wollen.</p>	
--	--	---	--

		<p><u>Begründung</u></p> <p>In Anlehnung an das Frühbewertungsdossier werden die Ergebnisse der direkten Vergleichsstudie 1218.20 (siehe hierzu auch Modul 3 des Frühbewertungsdossiers Seite 14 ff.) nachfolgend noch einmal kurz dargestellt.</p> <p><u>Studiendesign und Studienpopulation der Studie 1218.20</u></p> <p>Multinationale, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte doppelblinde Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin (5 mg einmal täglich) im Vergleich zu Glimperid (1 - 4 mg einmal täglich) über 104 Wochen. Die eingeschlossene Patientenpopulation bestand aus Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die zuvor mit einer Monotherapie Metformin oder einer Kombination aus Metformin und einem anderen oralen Antidiabetikum behandelt wurden. Für Patienten mit einem weiteren oralen Antidiabetikum zusätzlich zu Metformin wurde vor Studienbeginn eine 4-wöchige wash-out Periode durchgeführt. Patienten ohne wash-out konnten direkt in die Studie eingeschlossen werden. Patienten, für die ein wash-out Phase aufgrund der vorbestehenden Therapie erfolgen musste, konnten eingeschlossen werden sofern der HbA1c-Wert zwischen $\geq 6,0\%$ und $\leq 9,0\%$ (bei Patienten ohne wash-out: HbA1c-Wert zwischen $\geq 6,0\%$ und $\leq 10,0\%$) lag. Es wurden Patienten ≥ 18 und ≤ 80 Jahren eingeschlossen, die einen Body Mass Index (BMI) $\leq 40 \text{ kg/m}^2$ aufwiesen.</p>	
--	--	---	--

		<p>In der Linagliptin-Gruppe nahmen 776, in der Glimepirid-Gruppe 775 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation ein. Primärer Zielparameter war die Änderung des HbA1c-Wertes nach 104 Wochen Behandlung gegenüber dem Ausgangswert. Der Unterschied der adjustierten mittleren Änderung zwischen den Behandlungen betrug 0,20% (97,5%-KI 0,094-0,299) für das FAS (LOCF)-Kollektiv (alle Patienten, für die mindestens ein Wert zu Beginn der Studie und ein Wert unter Therapie vorlag; fehlende Werte wurden durch den letzten dokumentierten Wert ersetzt). Basierend auf einer vordefinierten Non-Inferiority-Grenze von 0,35% konnte die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid gezeigt werden (einseitiger p-Wert für Nicht-Unterlegenheit 0,0004, alpha=1.25%). Eine Überlegenheit gegenüber Glimepirid konnte nicht gezeigt werden [17;29].</p> <p><u>Verzerrungspotential auf Endpunktebene der Studie 1218.20</u></p>	
--	--	---	--

Endpunkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gesamtmortalität	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
kardiale Morbidität	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
zerebrale Morbidität	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Stationäre Behandlung jeglicher Ursachen – Hospitalisierungen	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Endpunkt Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (gesamt)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (schwer/schwerwiegend , gesamt)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegende, gesamt I)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegende, gesamt II)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Lebensqualität	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
Therapiezufriedenheit	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
HbA1c	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
UE (Therapieabbruch)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
UE (unerwünschte kardiale Ereignisse)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
UE (unerwünschte vaskuläre Ereignisse)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Gewichtsveränderung	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Wie oben stehende Tabelle zeigt, wurde das Verzerrungs-

potential für alle Endpunkte bis auf die Lebensqualität (Patienten mit fehlenden Werten > 10%; ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt) als niedrig eingestuft. Zur Bewertung des Verzerrungspotentials wurde ein Vorgehen gemäß der in der Dokumentenvorlage (Modul 4) geforderten Methodik angewendet.

Ergebnisse aus Studie 1218.20

Parameter	Ergebnisse aus Studie 1218.20	Modul 3	Modul 5 Quelle 22, Studie 1218.20 Bericht U11-1485-02
		Seite	Seite
Primäre Analyse Adjustierte mittlere Änderung des HbA1c gegenüber Ausgangswert nach 104 Wochen	Der Unterschied der adjustierten mittleren Änderung zwischen den Behandlungen betrug 0,20% (97,5%-KI 0,094-0,299) für das FAS (LOCF)-Kollektiv. Basierend auf einer vordefinierten Non-Inferiority-Grenze von 0,35% konnte die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimperid gezeigt werden (p-Wert, einseitig, für Nicht-Unterlegenheit 0,0004). Überlegenheit gegenüber Glimperid konnte nicht gezeigt werden).	14	103-104 ff
Veränderung des HbA1c gegenüber Ausgangswert nach 104 Wochen	Der primäre Zielparameter – die mittlere Abnahme von HbA1c – betrug -0,16% bei Linagliptin (HbA1c-Ausgangsmittelwert 7,69%) und -0,36% bei Glimperid (HbA1c-Ausgangsmittelwert 7,69 %) mit einer durchschnittlichen Therapiedifferenz von 0,20% (97,5%-KI; 0,09-0,299) für das FAS (LOCF)-Kollektiv	15	104
Parameter	Ergebnisse aus Studie 1218.20	Modul 3	Modul 5 Quelle 22,

		Seite		Studie 1218.20 Bericht U11-1485-02
		Seite		Seite
	Sensitivitätsanalysen bzgl. HbA1c nach 104 Wochen	Patienten mit Protokollverletzung oder solche, die z.B. folgende Grenzwerte überschritten (e.g. HbA1c >8,5% zwischen Woche 52–104) wurden bei der Analyse in Modul 3 ausgeschlossen.	15-16	104-107
	Körpergewicht	Der Gewichtsunterschied der beiden Gruppen beträgt 2,68 [#] kg. (Die adjustierte Differenz mit Ausgangs-HbA1c, Ausgangsgewicht und antidiabetischer Vormedikation betrug für Linagliptin - 1,39 kg und für Glimepirid +1,29 kg; das Ergebnis ist statistisch signifikant (<0,0001).	16	112-114
	Hypoglykämien	In der mit Linagliptin behandelten Gruppe traten seltener hypoglykämische Ereignisse auf als unter Glimepirid (7,5% Linagliptin; 36,1% Glimepirid); der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant zugunsten von Linagliptin (p<0,0001). Dies stellt eine Reduktion von Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen um das 4,8 fache dar. Die Anzahl der Patienten mit schweren Hypoglykämien lag in der Linagliptin-Gruppe bei n = 1 in für Glimepirid bei n = 12. * Bei den Patienten mit Hypoglykämie-episoden, traten diese in der Linagliptin-Gruppe zudem mehrheitlich nur einmal auf, in der Glimepirid-Gruppe dagegen bei den meisten Patienten in der Kategorie ≥ 4mal.	16	114, 154-158
	Parameter	Ergebnisse aus Studie 1218.20	Modul 3	Modul 5 Quelle 22, Studie 1218.20

		Seite	Bericht U11-1485-02 Seite
Schwer- wiegende un- erwünschte Ereignisse	Die Anzahl der Patienten mit schwer- wiegenden unerwünschten Ereignissen war in der mit Glimperid plus Metformin behandelten Gruppe höher als in der mit Linagliptin plus Metformin behandel- ten Gruppe (17,4% Linagliptin; 20,9% Glimperid).	16	146, 147, 167-169
Stationäre Behandlung	Der Anteil an Patienten, die während der Studie stationär behandelt wurden, war in der mit Glimperid plus Metformin behandelten Gruppe etwas höher als unter Linagliptin plus Metformin (16,1% vs. 19,6%) ^{###}	16	146, 147
Therapie- abbrüche aufgrund von Un- erwünschten Ereignissen	Therapieabbrüche kamen unter Glim- perid häufiger vor als unter Linagliptin (11% vs. 7,7%).	17	153, 154
Kardio- vaskuläre Ereignisse	Während der Studie erlitten n = 12 (1,5%) der Patienten in der Linagliptin- Gruppe und n = 26 (3,4%) der Patien- ten in der Glimperid-Gruppe ein, von einem Clinical Event Committee bestä- tigtes, prä-definiertes kardiales oder zerebrovaskuläres Ereignis, (p=0,0213) Darüber hinaus hatten Patienten in der Linagliptin-Gruppe ein signifikant redu- ziertes Risiko für nicht tödliche Schlag- anfälle (0,4% vs 1,4%; p= 0,0315).	17	159-163
<p>[#] Dieser Wert wurde von 95% auf 97,5% korrigiert. ^{##} Dieser Wert wurde von 2,9kg auf 2,68kg korrigiert. ^{###} Diese Werte wurde von 13,8 % vs 11,5% auf 16,1% vs. 19,6% geändert. ^{##/###} Die Änderungen sind bedingt durch Unterschied zwischen Interimreport und Abschlussbericht.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens basie- rend auf Studie 1218.20</u></p>			

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil Linagliptin versus Glimepirid
Gesamtmortalität	RR 1,00 [0,25; 3,98] 4/776 vs. 4/775 0,5% vs. 0,5%
Kombinierter Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina	RR 0.46 [0.23, 0.91] 12/776 vs. 26/775 1,5% vs. 3,4%
Kombinierter Endpunkt: nicht-fataler MI oder nicht-fataler Schlaganfall	RR 0,428 [0,197; 0,929] 9/776 vs. 21/775 1,2% vs. 2,7%
Endpunkt nicht-fataler Schlaganfall	RR 0.27 [0.08, 0.97] 3/776 vs. 11/775 0,4% vs. 1,4%
Anzahl Patienten mit nicht-fatalem Myokardinfarkt	RR 0,60 [0,22; 1,64] 6/776 vs. 10/775 0,8% vs. 1,3%
Anzahl Patienten mit stabiler Angina	RR 0,92 [0,41; 2,06] 11/776 vs. 12/775 1,4% vs. 1,5%
Anzahl Patienten mit instabiler Angina (mit Hospitalisation)	RR 1,00 [0,20; 4,93] 3/776 vs. 3/775 0,4% vs. 0,4%
Anzahl Patienten mit TIA	RR 0,2 [0,02; 1,71] 1/776 vs. 5/775 0,1% vs. 0,7%
Hospitalisierung jeglicher Ursache	RR 0,821 [0,663; 1,018] 125/776 vs. 152/775 16,1% vs. 19,6%
Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (gesamt)	RR 0,207 [0,159; 0,270] 58/776 vs. 280/775 7,5% vs. 36,1%

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil Linagliptin versus Glimepirid
Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (Schwer/schwerwiegend, gesamt)	RR 0,083 [0,011; 0,639] 1/776 vs. 12/775 0,1% vs. 1,5%
Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegende, mit Blutzucker im Bereich ≥ 54 und ≤ 70 mg/dL)	RR 0,112 [0,071; 0,177] 20/776 vs. 177/775 2,6% vs. 22,8%
Hypoglykämien unter Berücksichtigung HbA1c (nicht-schwerwiegende, mit Blutzucker im Bereich < 54 mg/dL)	RR 0,071 [0,031; 0,160] 6/776 vs. 85/775 0,8% vs. 11,0%
Lebensqualität/ Therapiezufriedenheit	Keine verwertbaren Daten verfügbar
HbA1c	Adjustierte mittlere Änderung: 0,20%, 97,5% KI: [0,094, 0,299] Nicht-Unterlegenheitsschranke: 0,35% , alpha=1,25%
Gewichtsveränderung	Adjustierte mittlere Änderung: -2,68 kg, 97,5% KI: [-3,17, -2,19] Hedges g: -0.641, 95% KI (-0.747, -0.536)
Unerwünschte Ereignisse (UE) (gesamt)	RR 0,938 [0,904; 0,973] 663/776 vs. 706/775 85,4% vs. 91,1%
SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)	RR 0,832 [0,678; 1,022] 135/776 vs. 162/775 17,4% vs. 20,9%
UE (welche zu Therapieabbruch führen)	RR 0,705 [0,514; 0,966] 60/776 vs. 85/775 7,7% vs. 11,0%
UE (unerwünschte kardiale Ereignisse)	RR 0,807 [0,588; 1,107] 63/776 vs. 78/775 8,1% vs. 10,1%

		<table border="1" data-bbox="526 220 1310 319"> <tr> <td data-bbox="526 220 884 319">UE (unerwünschte vaskuläre Ereignisse)</td> <td data-bbox="884 220 1310 319">RR 0,808 [0,622; 1,049] 89/776 vs. 110/775 11,5% vs. 14,2%</td> </tr> </table> <p data-bbox="526 319 1310 734">Ziel dieser aktuell zur Publikation eingereichten Studie war ein Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Linagliptin und dem Sulfonylharnstoff Glimepirid als Secondline Behandlungsoption bei Patienten, die mit Metformin nicht ausreichend behandelt waren. Die Non-Inferiorität im Parameter mittlere Abnahme des HbA1c-Wertes konnte für Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid gezeigt werden. In den Endpunkten Hypoglykämierisiko, Gewichtszunahme und kardiovaskuläres Risiko konnte eine signifikante Überlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid gezeigt werden.</p> <p data-bbox="526 798 1310 845"><u>Fazit</u></p> <p data-bbox="526 845 1310 1378">Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass alle Studiendaten, für eine Nutzenbewertung sowohl gegenüber der von BI gewählten, als auch der vom G-BA empfohlenen zweckmäßigen Vergleichstherapie im Frühbewertungsdossier enthalten sind. Eine wissenschaftliche Bewertung der im Frühbewertungsdossier eingereichten Daten ist seitens des IQWiG jedoch nicht erfolgt. Aufgrund der direkten Vergleichsstudie 1218.20 (direkter Vergleich zwischen Linagliptin und Glimepirid über 104 Wochen) kann ein beträchtlicher Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen postuliert werden, der sich aus einer signifikanten Überlegenheit hinsichtlich des Hypoglykämierisikos, einer Gewichtszunahme und des kardiovaskulären Risiko ergibt.</p>	UE (unerwünschte vaskuläre Ereignisse)	RR 0,808 [0,622; 1,049] 89/776 vs. 110/775 11,5% vs. 14,2%	
UE (unerwünschte vaskuläre Ereignisse)	RR 0,808 [0,622; 1,049] 89/776 vs. 110/775 11,5% vs. 14,2%				

		<p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Auf Basis der dargestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Linagliptin wie folgt bewertet:</p> <p>Es gibt Hinweise für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Kombination Linagliptin und Metformin gegenüber Glibenclamid und Metformin für die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, sollte man der rechtlich unverbindlichen Vergleichstherapie-Empfehlung des G-BA folgen wollen.</p>	
--	--	--	--

S.12 ff.	BI/Lilly	<p><u>Nutzen und Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Mono- und Dreifachtherapie)</u></p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Nachdem im vorangegangenen Abschnitt der beträchtliche Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der vom G-BA empfohlenen zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Zweifachtherapie dargelegt wurde, wird im Folgenden auf die Mono- und Dreifachtherapie eingegangen.</p> <p>In beiden therapeutischen Konstellationen konnte weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich wie vom G-BA empfohlen zwischen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linagliptin und Sulfonylharnstoffen für die Monotherapie bzw. für - Linagliptin und Insulin für die Dreifachkombinationstherapie <p>durchgeführt werden aufgrund fehlender bzw. nicht vergleichbarer Studien.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p><u>Monotherapie</u></p> <p>Ein direkter Vergleich zwischen Linagliptin und der seitens des G-BA vorgeschlagenen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff ist für die Monotherapie nicht möglich, da hierzu keine geeigneten Studien vorliegen. Ein indirekter Vergleich</p>	<p>Eine geforderte bibliographische Literaturrecherche für indirekte Vergleiche zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Monotherapie und der Dreifachkombinationstherapie wurde im Dossier nicht vorgelegt. Sie wurde erst im Rahmen dieser Stellungnahme durchgeführt und ist nicht ausreichend nachvollziehbar. Für alle drei Anwendungsgebiete erfolgte zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern.</p>
----------	----------	---	--

war aufgrund fehlender bzw. nicht vergleichbarer Studien für Sulfonylharnstoffe ebenfalls nicht möglich. Das entsprechende Recherche-Vorgehen ist in nachfolgender Tabelle dargelegt.

Recherche-Vorgehen:

Stufe	Suchschritt	Anzahl der Suchtreffer
1	Suche in Pubmed nach SH, Diabetes mellitus und RCT	4.815
2	Geeignete Studien mit „SH“-Arm	39
3	Geeignete Studien mit Vergleichs-arm „Placebo“	17
4	Nach Prüfung Einschlusskriterien und Bewertung des Verzerrungspotentials	0

Aufgrund der Nichterfüllung der definierten Einschlußkriterien und der Bewertung des Verzerrungspotentials standen keine geeigneten Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleichs in der Monotherapie zu Verfügung.

Dreifachkombinationstherapie

Ein direkter Vergleich zwischen einer Kombination aus Linagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff und der seitens des G-BA vorgeschlagenen Vergleichstherapie Metformin und Insulin ist nicht möglich, da hierzu keine direkt vergleichenden Studien vorliegen. Ein indirekter Vergleich ist ebenfalls nicht möglich, da im Rahmen einer Literatur-

		<p>recherche keine Studien identifiziert werden konnten, die hinsichtlich der Ausgangsfrage, des Studiensettings und/oder der Studienpopulation einen methodisch adäquaten Vergleich ermöglicht hätten.</p> <p>In der Linagliptin-Studie 1218.18 wurde „Linagliptin, Metformin und SH“ vs. „Placebo, Metformin und SH“ untersucht. Um einen indirekten Vergleich für Linagliptin vs. „Humaninsulin und Metformin“ durchführen zu können, müssen RCTs identifiziert werden, die neben dem Behandlungsarm „Humaninsulin und Metformin“ einen „Metformin und SH (+Placebo)“ Arm haben. Des Weiteren muss das Patientenkollektiv dem Setting in der Linagliptin-Studie 1218.18 entsprechen (=Drittlinientherapie), d.h. die eingeschlossenen Patienten müssen vor dem Einschluss in die Studie eine Therapie mit „Metformin und SH“ erhalten haben und unzureichende Blutzuckerkontrolle auf dieser Therapie aufweisen. Bei der orientierenden Literaturrecherche in MEDLINE wurden zu „Metformin und Insulin“ ca. 60 Studien gefunden, die diesen Behandlungsarm hatten. Allerdings entsprach keine der Studien den o.g. Einschlusskriterien.</p> <p>Recherche-Vorgehen:</p> <table border="1" data-bbox="535 1278 1308 1350"> <thead> <tr> <th data-bbox="535 1278 633 1350">Stufe</th> <th data-bbox="633 1278 1099 1350">Suchschritt</th> <th data-bbox="1099 1278 1308 1350">Anzahl der Suchtreffer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Stufe	Suchschritt	Anzahl der Suchtreffer				
Stufe	Suchschritt	Anzahl der Suchtreffer							

1	Suche Pubmed nach Metformin, Insulin, Diabetes mellitus und RCT.	544
2	Geeignete Studien mit „Insulin und Metformin“-Arm	60
3	Geeignete Studien mit Vergleichsarm „Metformin und SH (+Placebo)“	2
4	Nach Prüfung Einschlusskriterien und Bewertung des Verzerrungspotentials	0

Aufgrund der Nichterfüllung der definierten Einschlusskriterien und der Bewertung des Verzerrungspotentials standen keine geeigneten Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleichs in der Dreifachtherapie zu Verfügung.

Auch bei einem orientierenden Screening von Sekundärliteratur wurden keine relevanten Quellen gefunden.

In der vom G-BA angeführten UKPD-Studie liegen Endpunkte zur Insulintherapie vor, allerdings wurde dort Insulin bei „treatment-naiven“ Patienten mit frisch diagnostiziertem Diabetes eingesetzt, d.h. als Erstlinientherapie. Bei der für einen potentiellen indirekten Vergleich geeigneten Linagliptin-Studie 1218.18, handelt es sich hingegen um eine Dreifachkombinationstherapie bei Patienten, die bereits länger an Diabetes erkrankt waren (Einschlusskriterium: Patienten die mit Metformin und Sulfonylharnstoff ihre HbA1c-Zielwerte nicht erreichen konnten). Ein indirekter Vergleich wäre in diesem Fall ebenfalls nicht adäquat, da auch hier zwei grundsätzlich verschieden Patientenpopulationen miteinander hätten verglichen werden müssen [30;31].

		<p><u>Fazit</u></p> <p>Aufgrund eines Mangels an adäquaten Vergleichsstudien konnte weder für die Mono- noch für die Dreifachtherapie ein direkter oder ein indirekter Vergleich gegenüber der vom G-BA empfohlenen zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin wird sowohl in der Mono- als auch in der Dreifachtherapie Sitagliptin bestimmt.</p>	
S. 8 ff.	BI/Lilly	<p><u>Therapeutischer Bedarf</u></p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Aufgrund von Kontraindikationen, Unverträglichkeiten, Risiken oder bei besonderen Patientengruppen können nicht alle theoretisch zur Verfügung stehenden Arzneistoffe auch bei allen in Frage kommenden Patienten eingesetzt werden. Dies betrifft auch die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapien empfohlenen Arzneistoffe. Aus Sicht von BI/Lilly ist Sitagliptin die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des §6 Abs. 1 AM-NutzenV, da die vom G-BA empfohlene Vergleichstherapien nicht uneingeschränkt für einen Vergleich mit Linagliptin herangezogen werden können.</p> <p><u>Begründung</u></p>	

		<p><u>Therapeutischer Bedarf in der Monotherapie</u></p> <p>Nach Nichterreichen der Therapieziele durch nicht-medikamentöse Maßnahmen ist laut den Therapieempfehlungen der AkdÄ [2] und der DDG-Leitlinie [6] Metformin Mittel der 1. Wahl. Bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Metformin werden als 2. Wahl Sulfonylharnstoffe empfohlen. Als Alternativoptionen in der dritten Linie listet die Therapieempfehlung der AkdÄ in alphabetischer Reihenfolge Alpha-Glukosidase-Hemmer, Glinide, Glitazone und Insulin auf. Diese können aufgrund von Kontraindikationen, Unverträglichkeiten, Risiken oder bei besonderen Patientengruppen jedoch nicht uneingeschränkt eingesetzt werden:</p> <p><i>Metformin</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation bei Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) • Kontraindikation bei Leberinsuffizienz • potentiell therapielimitierende (sehr häufig vorkommende) gastrointestinale Nebenwirkungen [32] <p>Bei Metformin-Unverträglichkeit sowie den hier dargestellten Kontraindikationen kommt Metformin als Therapieoption nicht in Frage. Gemäß den nationalen Leitlinien [2;6] kommen als nächste Therapieoption Sulfonylharnstoffe in Betracht.</p>	
--	--	--	--

		<p><i>Sulfonylharnstoffe</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation bei schwerer Nierenfunktionsstörung [24;25;33] • Kontraindikation bei schwerer Leberinsuffizienz [24;25;33] • Kontraindikation / Überempfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen (z.B. gegen Sulfonylharnstoffe oder Sulfonamide) oder sonstigen Bestandteile [24;25] • Warnhinweise existieren darüberhinaus für Patienten mit erhöhtem Hypoglykämierisiko aufgrund <ul style="list-style-type: none"> ○ einer Nierenfunktionsstörung, [34] ○ aufgrund einer diabetischen autonomen Polyneuropathie [35], ○ längerer Diabetesdauer [35], ○ Alter und Pflegebedürftigkeit [36] ○ von niedrigem HbA1c-Wert bzw. normnaher Blutzuckereinstellung [35;37;38] und ○ unregelmäßiger Nahrungsaufnahme [24;25;33] • Für Patienten in Berufen mit hohem Risiko für Eigen- und Fremdgefährdung [39;40] • Für Patienten bei denen eine Gewichtszunahme den therapeutischen Zielen entgegen steht [6] <p>Bei Unverträglichkeit gegenüber Sulfonylharnstoffen und</p>	
--	--	---	--

		<p>den hier dargestellten Kontraindikationen kommen diese als Therapieoptionen nicht in Frage. Entsprechend den nationalen Leitlinien [2;6] kommen in solchen Fällen weitere Therapieoptionen in Betracht.</p> <p><i>Alpha-Glucosidase-Hemmer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation bei schwerer Nierenfunktionsstörung • Kontraindikation bei schwerer Leberinsuffizienz <p>Nach §6 Absatz 2 AM-NutzenV ist vorzugsweise eine Therapie zu wählen, die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat. Die Wahl eines Alpha-Glucosidase-Hemmers als zweckmäßige Vergleichstherapie widerspricht dem vorherrschenden Therapieverhalten in Deutschland. So sind laut Arzneimittelverordnungsreport 2010 die Verordnungszahl zwischen 2000 und 2009 kontinuierlich von 54 Mio. DDD auf 15 Mio.DDD zurückgegangen. [41] Dies ist möglicherweise auf die, die Lebensqualität der Patienten stark beeinflussenden gastrointestinalen Nebenwirkungen wie etwa Übelkeit, Völlegefühl oder Blähungen zurückzuführen [42]. Dies belegt, dass Alpha-Glucosidase-Hemmer sich in der praktischen Anwendung nicht bewährt haben (siehe hierzu auch Modul 3 des Frühbewertungs dossiers).</p>	
--	--	---	--

Alle bisher betrachteten Medikamente lassen sich aufgrund von Kontraindikationen bei schwerer Nierenfunktionsstörung und schwerer Leberinsuffizi-

Glinide

Für Glinide gilt generell ein Ausschluss aus der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV. „Ausgenommen ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist“ [43].

Glitazone

Für Glitazone gilt bis auf begründete Einzelfälle ein Ausschluss aus der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV [44].

GLP-1-Analoga

GLP-1-Analoga sind nicht für die Monotherapie zugelassen [45;46]

Insulin

		<p>In den Leitlinien der DDG ist der Patient, für den die Einleitung einer Insulintherapie empfohlen wird, charakterisiert durch erstens einen HbA1c-Wert $\geq 7,5$ % und zweitens durch eine fortgeschrittene Phase der Erkrankung, die einen Insulinmangel aufweist [6].</p> <p><i>„Durch die Gabe von Insulin wird ein Insulinmangel korrigiert (...). (...) Eine Insulintherapie bei Typ-2-Diabetikern ist immer dann angezeigt, wenn durch diätetische Maßnahmen und orale Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen.(...) Die primäre Monotherapie mit Insulin besitzt keine Vorteile hinsichtlich der Senkung des HbA1c oder der Prognose im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen oder Metformin und führt zudem häufiger zu Hypoglykämien und unerwünschter Gewichtszunahme“ [6].</i></p> <p>Durch diese Ausführungen zeigt sich, dass zahlreiche Patienten die zunächst eine Monotherapie benötigen, diese nicht mit einem Insulin beginnen sollten. Daneben liegen auch für Insulin weitere Aspekte vor, die einem uneingeschränkten Einsatz entgegen stehen. Dies gilt unter anderem</p> <ul style="list-style-type: none"> • für Patienten mit erhöhtem Hypoglykämierisiko aufgrund <ul style="list-style-type: none"> ○ einer Nierenfunktionsstörung, [34] ○ aufgrund einer diabetischen autonomen Polyneuropathie[35], ○ längerer Diabetesdauer [35], 	
--	--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> ○ Alter und Pflegebedürftigkeit [36], ○ von niedrigem HbA1c bzw. normnaher-Blutzuckereinstellung [35;37;38] und ○ unregelmäßiger Nahrungsaufnahme [47] <ul style="list-style-type: none"> • für Patienten in Berufen mit hohem Risiko für Eigen- und Fremdgefährdung [39;40] • für Patienten bei denen eine Gewichtszunahme den therapeutischen Zielen entgegen steht [47] <p><i>DPP-4-Inhibitoren</i></p> <p>Obwohl DPP-4-Inhibitoren in der Monotherapie in den nationalen Leitlinien bislang nicht vorgesehen sind, sind Sitagliptin und Linagliptin für die eingeschränkte Monotherapie zum Einsatz bei Patienten, für die Metformin nicht geeignet ist, zugelassen [17;18], wohingegen Vildagliptin und Saxagliptin eine entsprechende Zulassung nicht aufweisen.</p> <p>Ein Einsatz von Sitagliptin ist nicht empfohlen bei</p> <ul style="list-style-type: none"> • mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung • schwerer Leberfunktionsstörung, da hierzu keine Daten vorliegen [18]. 	
--	--	--	--

		<p>→ <u>Abschließende Betrachtung der Monotherapie</u></p> <p>Wie in der oben stehenden Kaskade aufgezeigt, verbleiben für Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen in unterschiedlichem Ausmaß nur Linagliptin und Insulin. Eine Insulintherapie ist jedoch immer dann angezeigt, „wenn durch diätetische Maßnahmen und orale Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird“ [6]. Besondere Vorsicht ist dabei auf Patienten zu legen, die ein erhöhtes Hypoglykämierisiko aufweisen oder für die Hypoglykämien eine Eigen- und/oder Fremdgefährdung darstellen [39;40]. Die Leitlinien der DDG halten daneben fest, dass „nach den kürzlich veröffentlichten Ergebnissen der ACCORD und ADVANCE-Studien der Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen wie schwerer Hypoglykämien und ausgeprägter Gewichtszunahme eine essenzielle Bedeutung zukommt“ [6]. Sowohl Hypoglykämien als auch eine Zunahme des viszeralen Fettgewebes werden mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in Verbindung gebracht [48;49].</p> <p>Demgegenüber steht Linagliptin, das weder ein substanz-eigenes Hypoglykämierisiko besitzt noch zu einer Gewichtszunahme führt. Linagliptin ist außerdem das erste orale Antidiabetikum, welches die neuen Kriterien der (amerikanischen) Zulassungsbehörden hinsichtlich einer hinreichenden Sicherheit bezüglich kardiovaskulärer Risiken nachweisen konnte, was auch entsprechend in der Fachinformation beschrieben ist [17;50;51].</p>	<p>Sulfonylharnstoffe sind bei Vorliegen einer schweren Niereninsuffizienz kontraindiziert. In der Monotherapie besteht kein breites Einsatzgebiet für diese Patienten, da sich diese in der Regel in einem fortgeschrittenen Diabetesstadium befinden, welches nicht mehr mit einer Monotherapie zu behandeln ist. Ein breites Einsatzgebiet besteht ebenfalls nicht für Leberfunktionsstörungen.</p> <p>Es wäre Gegenstand der frühen Nutzenbewertung gewesen, einen möglichen Zusatznutzen von Linagliptin auch für bestimmte Patientengruppen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festzustellen. Eine solche Bewertung z.B. auch im Hinblick auf das Hypoglykämierisiko konnte jedoch nicht vorgenommen werden, da die entsprechenden Studiendaten nicht den Anforderungen gemäß vorgelegt wurden.</p>
--	--	---	--

	<p>Hieraus ergibt sich, dass in bestimmten Patientengruppen / Therapiesituationen Linagliptin die einzige Therapieoption darstellt, wenn eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist bzw. andere Gründe einer Insulintherapie in diesem Krankheitsstadium entgegen stehen.</p> <p><u>Therapeutischer Bedarf in der Zweifachtherapie</u></p> <p>Analog dem zuvor dargestellten Vorgehen wird im nachfolgenden die Zweifachtherapie betrachtet.</p> <p><i>Metformin und SH</i></p> <p>In den Leitlinien der DDG wird der Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoffen derselbe Stellenwert wie der Kombination aus Metformin und DPP-4-Inhibitoren zugewiesen. Jedoch wird gleichzeitig festgehalten, dass <i>„bezüglich der Kombinationstherapie Metformin/Glibenclamid nach der aktuellen Datenlage nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese Kombination das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Deshalb sollte diese Kombination nur dann eingesetzt werden, wenn äquivalent wirksame Alternativen nicht eingesetzt werden können und wenn der Patient eingehend über das mögliche Risiko sowie alternative Therapieoptionen aufgeklärt wurde. Ob eine derartige mögliche Risikoerhöhung auch für andere Sulfonylharnstoff- bzw. Sulfonylharnstoff-/Metformin-Kombinationstherapien befürchtet werden muss, ist in Ermangelung entsprechender Daten unklar“</i> [6]. In dieser Situation halten die Autoren eine Um-</p>	<p>Bezüglich des angeführten möglichen kardiovaskulären Risikos ist die Datenlage nicht ausreichend bzw. widersprüchlich. So wird auch in den zitierten Therapieempfehlungen der AkdÄ auf S. 16 darauf hingewiesen, dass sich aus der bisherigen Datenlage keine gesicherten Erkenntnisse ableiten lassen.</p> <p>Auch muss festgestellt werden, dass Kombinationspräparate mit den Wirkstoffen Glibenclamid und Metformin (z.B. Metgliben) im Jahr 2010 neu zugelassen worden sind.</p>
--	---	--

		<p>stellung aller mit diesen Kombinationen behandelten Diabetiker für nicht angezeigt, schlagen jedoch eine strengere Indikationsstellung vor. Die Therapieempfehlungen der AkdÄ führen diese Bedenken in ähnlicher Weise aus [2]. Bei der Anwendung von Linagliptin gibt es hingegen keine Hinweise für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [17].</p> <p>Daneben gilt es für den Einsatz von Sulfonylharnstoffen, wie bereits in der Monotherapie beschrieben, folgende Warnhinweise und Kontraindikationen zu beachten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen (z.B. gegen Sulfonylharnstoffen oder Sulfonamide) oder sonstigen Bestandteilen • Für Patienten mit erhöhtem Hypoglykämierisiko aufgrund <ul style="list-style-type: none"> ○ einer Nierenfunktionsstörung [34], ○ aufgrund einer diabetischen autonomen Polyneuropathie [35], ○ längerer Diabetesdauer [35], ○ Alter und Pflegebedürftigkeit [36], ○ von niedrigem HbA1c-Wert bzw. normnaher Blutzuckereinstellung [35;37;38] und ○ unregelmäßiger Nahrungsaufnahme [24;25;33] • Für Patienten in Berufen mit hohem Risiko für Eigen- und Fremdgefährdung [39;40] 	
--	--	---	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten bei denen eine Gewichtszunahme den therapeutischen Zielen entgegen steht [6] <p><i>Metformin und Alpha-Glukosidase-Hemmer</i></p> <p>Siehe Argumentation Alpha-Glukosidase-Hemmer in der Monotherapie.</p> <p><i>Metformin und Glinide</i></p> <p>Da Metformin bei Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) kontraindiziert ist [32] und Repaglinid nur bei niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25 ml / min zu Lasten der GKV verordnungsfähig ist, ist diese Kombination nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig.</p> <p><i>Metformin und Glitazone</i></p> <p>Siehe Argumentation Glitazone in der Monotherapie.</p> <p><i>Metformin und GLP-1-Analoga</i></p> <p>Gemäß dem Therapiehinweis des G-BA zu Exenatide sollte <i>„der Einsatz von Exenatide speziellen Einzelfällen vorbehalten bleiben, bei denen ein massives Übergewicht (BMI > 30) besteht und nach Ausschöpfung einer Thera-</i></p>	
--	--	---	--

		<p>pie mit oralen Antidiabetika unter Zugabe von Insulin eine weitere Gewichtszunahme bei Insulinresistenz und hohen Insulindosierungen (≥ 1 IE/kg KG) beobachtet wird. In diesen Fällen kann eine Umstellung von Insulin auf Exenatide in Kombination mit Metformin medizinisch begründet und wirtschaftlich sein“ [52]. Da eine Kombination aus Metformin und einem DPP-4-Inhibitor gegenüber einer Kombination aus Metformin und einem GLP-1-Analogen als wirtschaftlicher anzusehen ist, wird diese Kombination nicht weiter betrachtet.</p> <p><i>Metformin und Insulin</i></p> <p>Die Leitlinien der DDG halten bzgl. einer Kombination aus Metformin und Insulin folgendes fest: „Besonders günstige Effekte auf die Stoffwechseleinstellung wurden in verschiedenen Studien für die Kombination von Insulin mit Metformin gezeigt. (...) Diese Kombination eignet sich vor allem auch für adipöse Patienten mit deutlicher Insulinresistenz. Durch die additive Gabe von Metformin lässt sich Insulin einsparen und der Gewichtsverlauf günstig beeinflussen (...) Die zusätzliche Gabe von Metformin (vorausgesetzt es bestehen keine Kontraindikationen) zu einer bestehenden Insulintherapie kann bei allen Patienten mit Übergewicht und Adipositas sinnvoll sein (...) Daten zur Endpunktwirksamkeit liegen nicht vor“ [6]. Hieraus lässt sich ableiten, dass die Kombination aus Metformin und Insulin einen Stellenwert in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 besitzen kann, wenn andere zuvor eingesetzte Therapieoptionen nicht mehr ausreichend wirksam sind. Es gilt jedoch zu</p>	
--	--	---	--

		<p>beachten, dass diese Kombination gegenüber einer Kombination aus Metformin und einem DPP-4-Inhibitor zu einer größeren Gewichtszunahme führt, was den therapeutischen Zielen entgegen stehen kann. Durch die Gewichtsneutralität der DPP-4-Inhibitoren ist hingegen eine noch günstigere Gewichtsentwicklung in der Kombination mit Metformin zu erwarten. Des Weiteren gelten die gleichen Argumente, wie bereits bei der Insulin-Monotherapie aufgeführt.</p> <p><i>Metformin und DPP-4-Inhibitoren</i></p> <p>Sofern für Metformin keine Kontraindikationen bei Leberinsuffizienz und Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) besteht, sind alle DPP-4-Inhibitoren in der entsprechenden Population einsetzbar.</p> <p>→ <u>Abschließende Betrachtung der Zweifachtherapie</u></p> <p>Grundsätzlich gilt im Hinblick auf die Anwendungsbeschränkungen der einzelnen Antidiabetika in der Zweifachtherapie dieselbe Argumentation wie bereits zuvor unter <i>Abschließende Betrachtung der Monotherapie</i> beschrieben. Eine andere Situation ergibt sich allerdings für die Klasse der DPP-4-Inhibitoren, die in der entsprechenden Population weitestgehend alle einsetzbar sind.</p> <p>Für Patienten mit schwerer Leber- und schwerer Niereninsuffizienz ist die Kombination aus Linagliptin und Insulin die einzige Therapieoption in der Zweifachtherapie. Die Zulas-</p>	
--	--	---	--

		<p>sung für diese Kombination ist bei der EMA beantragt.</p> <p>Aus den zuvor gemachten Ausführungen ergibt sich, dass in bestimmten Patientengruppen / Therapiesituationen DPP-4-Inhibitoren, wie zum Beispiel Linagliptin, die einzige Therapieoption sind, die verbleiben, wenn eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist bzw. andere Gründe einer Insulintherapie in diesem Krankheitsstadium entgegen stehen.</p> <p><u>Therapeutischer Bedarf in der Dreifachtherapie</u></p> <p><i>Metformin, Sulfonylharnstoff und Alpha-Glukosidase-Hemmer</i></p> <p>Siehe Argumentation Alpha-Glukosidase-Hemmer in der Monotherapie.</p> <p><i>Metformin, Sulfonylharnstoff und Glinide</i></p> <p>Siehe Argumentation Glinide in der Zweifachtherapie</p> <p><i>Metformin, Sulfonylharnstoff und Glitazone</i></p> <p>Siehe Argumentation Glitazone in der Zweifachtherapie</p> <p><i>Metformin, Sulfonylharnstoff und Insulin</i></p> <p>Diese Kombination ist weder in der DDG-Leitlinie noch in</p>	
--	--	---	--

		<p>der AkdÄ-Therapieempfehlung vorgesehen. Es gelten die gleichen Argumente bzgl. geeigneter Patientengruppen wie bereits bei der Insulin-Monotherapie aufgeführt.</p> <p><i>Metformin, Sulfonylharnstoff und GLP-1-Analoga</i></p> <p>Siehe Argumentation GLP-1-Analoga in der Zweifachtherapie.</p> <p><i>Metformin, Sulfonylharnstoff und DPP-4-Inhibitoren</i></p> <p>Die Leitlinien der DDG halten bzgl. einer Dreifachkombination aus Metformin, Sulfonylharnstoff und DPP-4-Inhibitor fest, dass „DPP-4-Inhibitoren auch zusätzlich zu einer schon bestehenden Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoff gegeben werden können, wenn die Therapieziele unter dieser Zweifachkombination nicht erreicht werden.“ [6]. Sofern für Metformin keine Kontraindikationen bei Leberinsuffizienz und Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) besteht, sind Sitagliptin und Linagliptin in der entsprechenden Population einsetzbar. Vildagliptin und Saxagliptin sind nicht für die Dreifachtherapie zugelassen.</p> <p>→ <u>Abschließende Betrachtung der Dreifachtherapie</u></p> <p>Grundsätzlich gilt in der Dreifachtherapie dieselbe Argumentation wie bereits zuvor unter <i>Abschließende Betrachtung der Monotherapie</i> beschrieben. Eine andere Situation</p>	
--	--	--	--

		<p>ergibt sich allerdings für Sitagliptin und Linagliptin, die in der entsprechenden Population beide einsetzbar sind.</p> <p>Aus den zuvor gemachten Ausführungen ergibt sich, dass in bestimmten Patientengruppen / Therapiesituationen Sitagliptin und Linagliptin die einzigen Therapieoptionen sind, die verbleiben, wenn eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist bzw. andere Gründe einer Insulintherapie in diesem Krankheitsstadium entgegen stehen.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Aufgrund von Kontraindikationen, Unverträglichkeiten, Risiken oder bei besonderen Patientengruppen können nicht alle theoretisch zur Verfügung stehenden Arzneistoffe auch bei allen in Frage kommenden Patienten eingesetzt werden. In bestimmten Patientengruppen / Therapiesituationen stellt Linagliptin die einzige Therapieoption dar, wenn eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist bzw. andere Gründe einer Insulintherapie in diesem Krankheitsstadium entgegen stehen. Linagliptin erhält in diesen Konstellationen einen Solitärstatus, der einem Vergleich mit anderen Optionen entgegen steht.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>In definierten Therapiesituationen stellt Linagliptin einen Solisten dar, dem per Definition ein Zusatznutzen zugesprochen wird. In der Monotherapie gilt dies für Linagliptin, in der Zweifachtherapie für die Klasse der DPP-4-</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie kann nicht sämtliche Therapiesituationen, die sich durch Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder Risiken ergeben können, abdecken. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Es wäre Gegenstand der frühen Nutzenbewertung gewesen, einen möglichen Zusatznutzen von Linagliptin für bestimmte Patientengruppen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festzustellen. Eine solche Bewertung konnte jedoch nicht vorgenommen werden, da die entsprechenden Studiendaten nicht den Anforderungen gemäß vorgelegt wurden.</p>
--	--	---	---

		Inhibitoren und in der Dreifachtherapie für Sitagliptin und Linagliptin.	
S. 17 f.	BI/Lilly	<p><u>Charakterisierung der Zielpopulation: Prävalenz und Inzidenz</u></p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Hinsichtlich der Angaben zur Prävalenz und Inzidenz werden von Seiten des IQWiG verschiedene Aspekte angemerkt, auf die im Nachfolgenden näher eingegangen werden soll.</p> <p>Zum Ersten wird von Seiten des IQWiG in seiner Bewertung des Frühbewertungsdossiers angemerkt, dass <i>„die vorhandene statistische Unsicherheit in den Daten weder ausgewiesen noch diskutiert wird“</i>. Zum Zweiten wird festgehalten, dass <i>„die Entwicklung der Inzidenz bzw. Prävalenz in Deutschland nur fragmentarisch diskutiert wird und auch die bereitgestellten Quellen nicht hinreichend nachvollziehbar sind.“</i></p> <p>Wie bereits im Frühbewertungsdossier dargelegt, sind in Deutschland in den letzten Jahren zahlreiche Bemühungen unternommen worden, sowohl die Versorgung als aber auch die Datenlage hinsichtlich der realen Versorgungssituation im Indikationsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 zu verbessern. Trotz aller Anstrengungen bleibt allerdings festzuhalten, dass die Datenlage noch sehr unzureichend ist und Quantität und Qualität von Veränderungen der letzten Jahr-</p>	

	<p>zehnte nicht eindeutig beziffert werden können [53-56]. BI hat im Rahmen der Erstellung des Frühbewertungs dossiers zur Frage der Inzidenz und Prävalenz eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt und die Ergebnisse entsprechend dargelegt. BI/Lilly erachtet diese Darstellung, unter den gegebenen Rahmenbedingungen, bereits als plausibel. Für die vorliegende Stellungnahme wurde dennoch eine erweiterte, systematische Literaturrecherche durchgeführt, welche die zuvor dargelegten Ergebnisse erneut bestätigt.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Die systematische Literaturrecherche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none">• PubMed• Deutsche Diabetes Gesellschaft• Statistisches Bundesamt/ Gesundheitsberichterstattung des Bundes• Robert Koch Institut• Google <p>In diesen Quellen wurden, anhand von an die jeweiligen Quellen angepassten Suchstrategien (Details siehe unten), Informationen zur Epidemiologie (Prävalenz und Inzidenz) des Diabetes mellitus Typ 2 für Deutschland gesucht. Die Ergebnisse werden im Folgenden zunächst dargelegt und im Anschluss jeweils in Verbindung zu den Angaben im</p>	
--	---	--

		<p>Dossier gebracht.</p> <p><u>Prävalenz</u></p> <p>Im aktuellen telefonischen Gesundheitssurvey „Gesundheit in Deutschland Aktuell“ wurden zwischen Juli 2008 und Juni 2009 über 21.000 Menschen im Alter ab 18 Jahren zu ihrer Gesundheit und ihrer Lebenssituation befragt. Danach gaben 7,3% der Befragten einen ärztlich diagnostizierten Diabetes mellitus an. Dabei wurde allerdings keine Unterscheidung zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 getroffen [57]. Anhand der entsprechenden Lebenszeitprävalenz von Diabetes von 8,8% konnte die Prävalenz auf die erwachsene Bevölkerung Deutschlands (Stichtag 31.12.2007) hochgerechnet werden. Demzufolge wurde insgesamt bei 5,98 Millionen Erwachsenen jemals ein Diabetes festgestellt [58].</p> <p>Die Ergebnisse der DETECT-Studie werden in der Literatur nicht einheitlich wiedergegeben. Die in der PubMed-Recherche identifizierte Publikation von Huppertz et al. 2009 beziffert die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 auf 8.188 Patienten bei einer Studienpopulation von 55.518. Dies entspricht einer Prävalenz von 14,7%. [59] Pittrow gibt allerdings eine Gesamtprävalenz der Arzt diagnose Diabetes mellitus von 14,7% an, sowie 14,2% für Diabetes mellitus Typ 2 [60].</p> <p>Laut selbstanamnestischer Angaben im Bundes-Gesundheitssurvey 1997/98 sind derzeit 4,7 Prozent der Männer und 5,6 Prozent der Frauen im Alter von 18 bis 79</p>	
--	--	--	--

		<p>Jahren an Diabetes mellitus erkrankt [61;62].</p> <p>Die GEMCAS-Studie betrachtet 35.869 Probanden. 12,2% der Probanden (altersstandardisiert auf die deutsche Bevölkerung von 2003) haben Diabetes mellitus Typ 2 [63].</p> <p>Die Behandlungsprävalenz des Diabetes mellitus nach Standardisierung für die Bevölkerung Deutschlands, die im Jahr 1998 bei 5,9 Prozent lag, ist seitdem kontinuierlich auf 8,9 Prozent im Jahr 2007 angestiegen. [64] Derzeitige Schätzungen gehen von 4 Mio. Diabetikern (alle Diabetes-typen) in Deutschland aus. Davon sind etwa 80-90% Typ-2 Diabetiker [65;66].</p> <p>Die als relevant identifizierten Publikationen enthielten keine Hinweise auf die zu erwartende Entwicklung der Prävalenz in den nächsten 10 Jahren.</p> <p><u>Abgleich der Daten zur Prävalenz mit den Angaben im Dossier</u></p> <p>Nach dem Gesundheitssurvey von 2009 gaben 7,3% [57] der Befragten an, an einem Diabetes mellitus (Typ 1 oder Typ 2) zu leiden. Die Lebenszeitprävalenz wurde mit 8,8% (Typ 1 oder Typ 2) bzw. 5,98 Millionen [58] beziffert. Im Dossier wurde die Angabe von Hauner heran gezogen, nach dem 6,6 Mio. Menschen an Diabetes mellitus Typ 2 leiden und auch behandelt werden. Unter Berücksichtigung einer Behandlungsprävalenz von 8,9% [64] ergibt sich bei einer Gesamtbevölkerung von 82,2 Millionen eine Anzahl von Diabetes mellitus Patienten in Höhe von 7,3 Millionen.</p>	
--	--	---	--

		<p>Reduziert man diese Gesamtzahl um den Anteil der Diabetes mellitus Typ 1 Patienten (ca. 10%) [65;66] beläuft sich die Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten auf ca. 6,6 Millionen. Somit beläuft sich die Prävalenz nach Hauner auf ca. 8%.</p> <p>Der Disease Analyzer identifizierte 5,5 Millionen Patienten, die sich aufgrund Diabetes mellitus Typ 2 in Behandlung befinden. Die geringere Anzahl der Patienten (im Vergleich zu den 5,98 Millionen) lässt sich dadurch erklären, dass im Rahmen der Disease Analyzer Auswertung nur Typ 2 Patienten und ausschließlich GKV Patienten berücksichtigt wurden. Rechnet man Typ 1 Patienten und PKV-Patienten aus dem Ergebnis des Gesundheitssurveys von 2009 heraus, sind die Patientenzahlen mit denen der Disease Analyzer Auswertung vergleichbar.</p> <p>Die Angaben aus der DETECT [59] Studie sind bereits in das Dossier mit eingeflossen.</p> <p>Die Angaben der GEMACS-Studie sind wiederum mit den Angaben aus dem Diabetes Atlas der IDF, der im Dossier zitiert wurde, vergleichbar. Nach IDF liegt die Prävalenz für Diabetes mellitus Typ 2 bei 12%, in der GEMACS-Studie wurde diese für das Jahr 2003 mit 12,2% [63] beziffert.</p> <p>Die Angaben aus dem Bundes-Gesundheitssurvey von 1997/98 wurden aufgrund der mangelnden Aktualität nicht im Dossier berücksichtigt.</p> <p><u>Inzidenz</u></p>	
--	--	---	--

		<p>Meisinger et al. gibt in einer Publikation zur MONICA/KORA Studie eine durchschnittliche Inzidenz unter Männern und Frauen von 71,4 pro 10.000 Personenjahre für Diabetes mellitus Typ 2 an [67]. Weitere Publikationen zur MONICA/KORA Studie berichten Inzidenzzahlen bezogen auf einen längeren Follow-Up Zeitraum. Dabei wurden ausgehend von der Studienpopulation nur die Patienten betrachtet, bei denen kein bekannter Diabetes vorlag.</p> <p>Meisinger et al. betrachten den Einfluss von Tabakkonsum auf die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 unter 10.892 Menschen der Altersgruppe von 25-74 Jahren über einen Median Follow-Up Zeitraum von 12,5 Jahren. Dabei wurden 672 neue Diabetes-Patienten ermittelt [68]. Eine Auswertung, die ebenfalls den Einfluss von Tabakkonsum auf die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 betrachtet, konnte unter 1.223 betrachteten Menschen der Altersgruppe von 55-74 Jahren über einen Follow-Up Zeitraum von 7 Jahren hinweg 93 neue Diabetes-Patienten (7,6%) ermitteln [69].</p> <p>Rathmann et al. berichten in der Altersgruppe von 55-74 Jahren ebenfalls 93 neue Diabetes-Patienten über einen Follow-Up Zeitraum von 7 Jahren hinweg, beziehen ihr Ergebnis allerdings nur auf eine Population von 887. Dies entspricht einer Inzidenz von 10,5%. Diese Inzidenz beträgt standardisiert 15,5 pro 1.000 Personenjahre (95%-KI: 12,6-19,1) [70].</p> <p>In einer weiteren Auswertung, die den Einfluss des Blutdrucks auf die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 betrachtet, konnte unter 11.001 betrachteten Menschen der</p>	
--	--	--	--

	<p>Altersgruppe von 25-74 Jahren über einen Median Follow-Up Zeitraum von 12,5 Jahren hinweg 673 (6,1%) neue Diabetes-Patienten ermitteln [71].</p> <p>Meisinger et al. haben zudem den Einfluss von körperlicher Aktivität in der Freizeit auf das Diabetes-Risiko untersucht. In dieser Auswertung 8.103 Menschen zwischen 25 und 74 Jahren über einen mittleren Follow-Up Zeitraum von 7,4 Jahren betrachtet. Dabei haben 227 Personen (2,8%) einen Diabetes mellitus Typ 2 entwickelt [72].</p> <p>Weikert et al. untersuchen den Zusammenhang zwischen Gallen- und Nierensteinen und der Erkrankung an Diabetes mellitus Typ 2. Von 25.154 betrachteten Patienten mit Gallensteinen und 23.817 betrachteten Patienten mit Nierensteinen, erkrankten 849 Patienten während dem mittleren Follow-Up Zeitraum von 7,0 Jahren (1994-2005) an Diabetes mellitus Typ 2 [73].</p> <p>In der EPIC-Potsdam-Studie wurden Männer von 40-65 Jahren und Frauen von 35-65 Jahren ohne Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen oder Krebserkrankungen über einen mittleren Follow-Up Zeitraum von 7,8 Jahren beobachtet. Bei 871 Patienten wurde in diesem Zeitraum Diabetes diagnostiziert. [74]</p> <p><u>Abgleich der Daten zur Inzidenz mit den Angaben im Dossier</u></p> <p>Die im Dossier zitierte Publikation von Rathman konnte auch durch die Literaturrecherche identifiziert werden.</p>	
--	--	--

	<p>Rathman berichtet von einer Inzidenz in Höhe von 15,5 pro 1.000 Personenjahre unter den 55 – 74 Jährigen [70].</p> <p>Darüber hinaus konnten in der Recherche weitere Inzidenzangaben identifiziert werden, die unterschiedliche Altersgruppen bzw. Patientenpopulationen in verschiedenen langen Zeiträumen betrachten. Es findet sich in den identifizierten Dokumenten aber keine Angabe der Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 insgesamt in Deutschland. Auch konnten keine Publikationen identifiziert werden, die Informationen dazu liefern, welche Faktoren (außer demographische Faktoren) die Inzidenz in Zukunft beeinflussen werden und wie sich diese in den nächsten Jahren voraussichtlich entwickeln wird.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Zusammenfassend zeigt sich, dass zum einen die Datenlage in Deutschland hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 sehr heterogen ist und zum anderen, dass selbst in diesem Indikationsgebiet, mit dem sich zahlreiche Arbeiten in der Vergangenheit bereits beschäftigt haben, noch erhebliche Datenlücken vorliegen. Die im Dossier enthaltenen Angaben decken sich weitestgehend mit anderen Quellen, was eine erweiterte systematische Literaturrecherche erneut bestätigte. Dies steht auch im Einklang zur abschließenden Bewertung des IQWiG welches festhält, dass <i>„die Angaben zur weiteren Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz in ihrer Größenordnung plausibel sind“</i>.</p>	
--	--	--

		<p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sind nachvollziehbar und plausibel. Ein weiterer Forschungsbedarf kann festgestellt werden. Hierfür ist es allerdings notwendig, dass zum einen die vorliegenden Datenbanken wie z.B. der IMS Disease Analyzer extern validiert werden können und zum anderen weitere Datenbanken aufgebaut werden, die</p> <ul style="list-style-type: none"> - frei zugänglich sind - in einem angemessenen zeitlichen Rahmen Analysen ermöglichen - finanzierbar sind und - valide Ergebnisse für Deutschland liefern. <p>Eine Möglichkeit hierfür besteht mit dem §303 a-e SGB V, der allerdings noch umgesetzt und erweitert werden sollte. Neben Routinedaten der Krankenkassen wären weitergehende medizinische Daten beispielsweise aus den Beständen der Kassenärztlichen Vereinigungen, den Disease Management Programmen, Registern etc. notwendig, um die Aussagekraft und Analysemöglichkeiten so zu erweitern, dass die bestehenden Datenlücken geschlossen werden können.</p> <p><u>Ergebnisse der Systematischen Literaturrecherche</u></p> <p>Im Folgenden werden die jeweilige Suchstrategie sowie die</p>	
--	--	--	--

		<p>eingeschlossenen Publikationen für jede Datenbank dargestellt.</p> <p>Eine Liste der eingeschlossenen Publikationen mit inhaltlicher Kurzbeschreibung sowie eine Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen finden sich im Anhang [75].</p> <p>→Recherche in PubMed</p> <p><u>Suchstrategie:</u></p> <p>Suche in PubMed nach Epidemiology und Diabetes Mellitus ab 1.1.2005</p> <p>Relevante Artikel nach Screening von Titel und Abstracts: 30 Artikel (siehe Tabelle 1)</p> <p>In Durchsicht der Volltexte als nicht relevant identifizierte Artikel: 10 Artikel [75] Relevante Artikel nach Durchsicht der Volltexte: 20 Artikel</p> <p>Tabelle 1: Recherche in PubMed – Relevante Artikel nach Titel-/Abstract-Screening</p> <table border="1" data-bbox="526 1117 1321 1370"> <thead> <tr> <th data-bbox="526 1117 1321 1165">Publikation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="526 1165 1321 1332">Bramlage P, Binz C, Gitt AK, Krekler M, Plate T, Deeg E, et al. Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis) - study protocol and patient characteristics at baseline. Cardiovasc Diabetol 2010; 9:53. [76]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="526 1332 1321 1370">Weikert C, Weikert S, Schulze MB, Pischon T, Fritsche</td> </tr> </tbody> </table>	Publikation	Bramlage P, Binz C, Gitt AK, Krekler M, Plate T, Deeg E, et al. Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis) - study protocol and patient characteristics at baseline. Cardiovasc Diabetol 2010; 9:53. [76]	Weikert C, Weikert S, Schulze MB, Pischon T, Fritsche	
Publikation						
Bramlage P, Binz C, Gitt AK, Krekler M, Plate T, Deeg E, et al. Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis) - study protocol and patient characteristics at baseline. Cardiovasc Diabetol 2010; 9:53. [76]						
Weikert C, Weikert S, Schulze MB, Pischon T, Fritsche						

		<p>A, Bergmann MM, et al. Presence of gallstones or kidney stones and risk of type 2 diabetes. Am J Epidemiol 2010; 171(4):447-454. [73]</p> <p>Meisinger C, Kandler U, Ladwig KH. Living alone is associated with an increased risk of type 2 diabetes mellitus in men but not women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. Psychosom Med 2009; 71(7):784-788. [67]</p> <p>Ford ES, Bergmann MM, Kroger J, Schienkiewitz A, Weikert C, Boeing H. Healthy living is the best revenge: findings from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Potsdam study. Arch Intern Med 2009; 169(15):1355-1362. [74]</p> <p>Frese T, Sandholzer H, Voigt S, Voigt R. Epidemiology of diabetes mellitus in German general practitioners' consultation--results of the SESAM 2-study. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2008; 116(6):326-328. [77]</p> <p>Hauner H, Hanisch J, Bramlage P, Steinhagen-Thiessen E, Schunkert H, Jockel KH, et al. Prevalence of undiagnosed Type-2-diabetes mellitus and impaired fasting glucose in German primary care: data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). Exp Clin Endocrinol Diabetes 2008; 116(1):18-25.[63]</p> <p>Huppertz E, Pieper L, Klotsche J, Stridde E, Pittrow D, Bohler S, et al. Diabetes Mellitus in German Primary Care: quality of glycaemic control and subpopulations not well controlled - results of the DETECT study. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009; 117(1):6-14.[59]</p> <p>Kowall B, Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, et al. Association of passive and active smoking with incident type 2 diabetes mellitus in the elderly population: the KORA S4/F4 cohort study. Eur J</p>	
--	--	--	--

		<p>Epidemiol 2010; 25(6):393-402. [69]</p> <p>Meisinger C, Doring A, Heier M. Blood pressure and risk of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population: the Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Cohort Study. J Hypertens 2008; 26(9):1809-1815. [71]</p> <p>Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, et al. Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study. Diabet Med 2009; 26(12):1212-1219. [70]</p> <p>Schiel R, Netzer C, Junghanel J, Muller UA. [Metabolic control in patients with type-1 and type-2 diabetes mellitus receiving ambulatory care from general practitioners: results of a cross-sectional trial performed in the German federal states of Thuringia and West Pomerania]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2009; 103(7):453-460. [78]</p> <p>Schneider B, Martin S, Heinemann L, Ludwig V, Kolb H. Interrelations between diabetes therapy, self-monitoring of blood glucose, blood glucose and non-fatal or fatal endpoints in patients with type 2 diabetes / results of a longitudinal cohort study (ROSSO 5). Arzneimittelforschung 2007; 57(12):762-769. [79]</p> <p>Schutt M, Kern W, Zimmermann A, Busch P, Kerner W, Voll A, et al. Association of antidiabetic therapies to glycemic control and to body weight in type 2 diabetes: a German multicenter analysis on 9294 patients. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2010; 118(8):490-495. [80]</p> <p>Simons WR, Vinod HD, Gerber RA, Bolinder B. Does rapid transition to insulin therapy in subjects with newly</p>	
--	--	---	--

		<p>diagnosed type 2 diabetes mellitus benefit glycaemic control and diabetes-related complications? A German population-based study. <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes</i> 2006; 114(9):520-526. [81]</p>	
		<p>Stefan N, Fritsche A, Haring HU. [Individualized prevention of type 2 diabetes]. <i>Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz</i> 2009; 52(7):677-682. [82]</p>	
		<p>Meisinger C, Doring A, Thorand B, Lowel H. Association of cigarette smoking and tar and nicotine intake with development of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. <i>Diabetologia</i> 2006; 49(8):1770-1776. [68]</p>	
		<p>Meisinger C, Lowel H, Heier M, Schneider A, Thorand B. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. <i>J Intern Med</i> 2005; 258(6):527-535. [83]</p>	
		<p>Lehnert H, Wittchen HU, Pittrow D, Bramlage P, Kirch W, Bohler S, et al. [Prevalence and pharmacotherapy of diabetes mellitus in primary care]. <i>Dtsch Med Wochenschr</i> 2005; 130(7):323-328. [84]</p>	
		<p>Meisinger C, Lowel H, Thorand B, Doring A. Leisure time physical activity and the risk of type 2 diabetes in men and women from the general population. The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. <i>Diabetologia</i> 2005; 48(1):27-34. [72]</p>	
		<p>Martin S, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Kurth HJ, Kolb H, et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. <i>Diabetologia</i> 2006; 49(2):271-278. [85]</p>	

→ **Recherche bei der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)**

Internetseite der DDG (<http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de>)

Tabelle 2: Recherche bei der DDG - Internetseite der DDG

Publikation
Giani G, Janka HU, Hauner H, Standl E, Schiel R, Neu A et al. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland [61]

→ **Recherche beim Statistischen Bundesamt/ Gesundheitsberichterstattung des Bundes**

Internetseite des statistischen Bundesamts Deutschland (<http://www.destatis.de>) sowie Internetseite Gesundheitsberichterstattung des Bundes (<http://www.gbe-bund.de/>)

Tabelle 3: Recherche beim statistischen Bundesamt

Publikation
Robert Koch Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2009“ [57]
Robert Koch Institut, Statistisches Bundesamt.

Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Heft 24. Diabetes Mellitus [66]
Robert Koch Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: 20 Jahre nach dem Fall der Mauer: Wie hat sich die Gesundheit in Deutschland entwickelt? [86]
Robert Koch Institut. GBE kompakt: Diabetes mellitus in Deutschland [58]

→ **Recherche beim Robert Koch Instituts**

Internetseite des Robert Koch Instituts
(<http://www.rki.de/>)

Tabelle 4: Recherche beim Robert Koch Institut

Publikation
Icks A, Rathmann W, Rosenbauer J, Giani G. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 24: Diabetes mellitus [66]
GEDA 2009 Prävalenz des bekannten Diabetes melitus [87]
Thefeld W. Prävalenz des Diabetes melitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. Gesundheitswesen 61 (1999) Sonderheft 2 pp: 85-89 [62]

→ **Recherche in Google**

Internetseite von Google (<http://www.google.de/>)

Prävalenz

Suchterm: diabetes typen 2 epidemiologie

Tabelle 5: Recherche in Google - Ergebnisse der Recherche zur Prävalenz

Publikation

http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Epidemiologie_Update_2004.pdf [61]

<http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=1018> [88]

http://www.rki.de/nn_205324/DE/Content/GBE/Auswertungsergebnisse/nichtuebertragbareKrankheiten/Diabetes/diabetes_node.html?__nnn=true [87]

http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/Stellungnahme_AG_EPI_310511.pdf [89]

http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gastg&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=10401 [90]

<http://diabetesstiftung.de/studien.html> [91]

http://www.thieme.de/local_pdf/fz/s85-s89.pdf [62]

<http://www.detect->

		<p>studie.de/publikationen/Wittchen_Versorgung.pdf [92]</p> <p>http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_fuss/pdf/nvl_t2dfuss_lang.pdf [93]</p> <p>http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publicationen/diabetes_II.pdf [94]</p> <p>http://www.detect-studie.de/publikationen/boehler_ikfe_mainz.pdf [65]</p> <p>http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/jahrestagung2011/redaktion/abstracts/Abstraktbuch_final.pdf [95]</p>				
		<p><u>Inzidenz</u></p> <p>Suchterm: diabetes typ 2 epidemiologie inzidenz</p> <p>Tabelle 6: Recherche in Google - Ergebnisse der Recherche zur Inzidenz</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="526 979 1294 1082">Publikation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="526 1082 1294 1216"> <p>http://opus.haw-hamburg.de/volltexte/2007/270/pdf/med_y_205anh2.pdf [61]</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="526 1216 1294 1347"> <p>http://www.diabetes-heute.uni-duesseldorf.de/fachthemen/sonstiges/?TextID=929#8 [96]</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Publikation	<p>http://opus.haw-hamburg.de/volltexte/2007/270/pdf/med_y_205anh2.pdf [61]</p>	<p>http://www.diabetes-heute.uni-duesseldorf.de/fachthemen/sonstiges/?TextID=929#8 [96]</p>	
Publikation						
<p>http://opus.haw-hamburg.de/volltexte/2007/270/pdf/med_y_205anh2.pdf [61]</p>						
<p>http://www.diabetes-heute.uni-duesseldorf.de/fachthemen/sonstiges/?TextID=929#8 [96]</p>						

		<p>http://profi.diabetesde.org/fileadmin/users/Fachleute_und_Mediziner/Gesundheitsberichte/Gesundheitsbericht_2011_Imprimatur_20_10_2010.pdf [64]</p> <p><u>Behandlungsmuster</u></p> <p>Suchterm: sulfonylharnstoff metformin</p> <p>Tabelle 7: Recherche in Google - Ergebnisse der Recherche zu Versorgungsanteilen</p> <table border="1" data-bbox="535 667 1294 821"> <tr> <td>Publikation</td> </tr> <tr> <td>-</td> </tr> </table>	Publikation	-	
Publikation					
-					
S. 18 ff.	BI/Lilly	<p><u>Charakterisierung der Zielpopulation: Versorgungsanteile</u></p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>In Bezug auf die Angaben im Frühbewertungsdossier zur Frage der Versorgungsanteile werden von Seiten des IQWiG ebenfalls verschiedene Aspekte angemerkt, die im Folgenden von BI/Lilly näher erläutert werden.</p> <p>Zunächst sei jedoch festgehalten, dass das IQWiG in Bezug auf das prinzipielle Vorgehen im Frühbewertungsdossier feststellt, dass, „<i>die Charakterisierung der Zielpopulation in Zielpopulation gemäß Zulassung, d.h. das maximal</i></p>			

	<p><i>mögliche Potenzial, und Zielpopulation unter Berücksichtigung der realen Versorgungsgegebenheiten, u.a. der Patientenkreis der zweckmäßigen Vergleichstherapie (...) im Grunde nach sinnvoll und plausibel sei“ (Seite 17, Zeile 21 ff.).</i></p> <p>Gleichzeitig merkt das IQWiG allerdings drei Punkte kritisch an. Zum Ersten wird angeführt, dass <i>„es sich bei der vorgebrachten Quelle für das Zahlenmaterial um eine nicht öffentlich zugängliche bzw. kommerzielle Datenbank handelt. Darüber hinaus werden die Daten lediglich in Form einer Präsentation mit Tabellenanhang dargestellt, welche zudem als Betriebs- und Geschäftsgeheimnis deklariert ist. Zwar besteht keine Veröffentlichungspflicht des pU, jedoch schränkt dies die Verwendung der Daten als auch eine unabhängige Nachvollziehbarkeit im Weiteren ein.“</i> Zum Zweiten wird angemerkt, dass <i>„die Größe der Zielpopulation laut Anwendungsgebiet von der gewählten Definition abhängt. Die Darstellung hierzu stellt teilweise eine Überschätzung dar, die nicht näher quantifiziert werden kann, jedoch als Obergrenze realistisch erscheint.“</i> Zum Dritten wird von Seiten des IQWiG bezüglich der Marktanteile konstatiert, dass <i>„die geschätzten Marktanteile nicht nachvollziehbar und somit nicht plausibel sind.“</i></p> <p>Die Datenbank IMS Disease Analyzer hat Zugriff auf Daten von mehr als 1.000 verschiedenen Praxen mit insgesamt mehr als 8 Mio. Patienten und mehr als 100 Mio. Verordnungen unterschiedlicher Beobachtungszeiträume [97]. Das Praxenpanel basiert auf den jährlichen Ärztestatistiken der Bundesärztekammer [98]. Aus diesen Daten werden</p>	
--	---	--

	<p>auf Grundlage vordefinierter Kriterien repräsentative Untergruppen der niedergelassenen Ärzte definiert. Kriterien sind beispielsweise Facharztgruppe, Bundesland, Praxisgröße/-typ und Alter/Geschlecht der Ärzte. Die Validität der Patientendaten aus dem Disease Analyzer wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen [97;99]. Da für die im Frühbewertungsdossier erforderlichen Daten Analysen auf einem tiefen Aggregationslevel notwendig waren, musste auf eine Datenbank zurückgegriffen werden, die dieses Aggregationslevel zum einen abbilden kann und zum anderen für BI zugänglich war. Ein detaillierter Projektbericht liegt hierzu nicht vor, da zum Zeitpunkt der Analyse die Anforderungen von Seiten des IQWiG nicht bekannt waren. Da es sich bei der vorliegenden Analyse allerdings um eine rein deskriptive Analyse handelt, sind weitergehende Statistiken nicht vonnöten gewesen. Nach Auskunft von IMS Health (Frankfurt am Main) kann das IQWiG und/oder der G-BA auf Wunsch die im Dossier verwendeten Rohdaten bei IMS einsehen und ggf. selbst analysieren. Unter Rohdaten sind dabei die konkret für die Zwecke der Erstellung dieses Dossiers verwendeten Daten zu verstehen. Sie sind im Hinblick auf die beteiligten Patienten und Ärzte anonym.</p> <p>Bezüglich des zweiten Punktes der Versorgungsanteile kann von BI/Lilly nur noch einmal auf die bereits im Frühbewertungsdossier dargelegte Rationale für das gewählte Vorgehen hingewiesen werden. Das Patientenmodell wurde analog des Therapiehinweises für DPP-4-Inhibitoren aufgebaut [5]. Es wurde dabei differenziert zum einen zwischen Patienten die</p>	
--	---	--

		<ul style="list-style-type: none"> - keine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin bzw. die - eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin aufwiesen. <p>In einem zweiten Schritt wurde differenziert zwischen Patienten, die</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Sulfonylharnstoffe bzw. die - eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Sulfonylharnstoffe aufwiesen. <p>Da im Rahmen einer Literaturrecherche bezüglich dieser beiden grundlegenden Aspekte keine Aussage gefunden werden konnte, wie viele Patienten hiervon jeweils in Deutschland betroffen sind, wurde mit Annahmen gearbeitet. Dieses Vorgehen kann, wie bereits im Frühbewertungsdossier dargelegt, zu einer Überschätzung führen. In Ermangelung valider Daten erscheint dieses Vorgehen als probate Alternative. Anzumerken ist hier auch, dass solche Annahmen generell nur retrospektiv bestätigt oder widerlegt werden können.</p> <p>Hinsichtlich des dritten Punktes der zukünftigen Marktentwicklung wird von BI/Lilly angemerkt, dass die Prognose der erwarteten Marktdurchdringung auf zahlreichen internen Prozessen und Entscheidungen beruht, welche nicht öffentlich diskutiert werden können, da sie Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse darstellen. BI/Lilly erachtet die entsprechenden Angaben als valide.</p>	
--	--	---	--

		<p><u>Begründung</u></p> <p><u>Validität des IMS Disease Analyzers</u></p> <p>Die Validität des IMS Disease Analyzers ist in verschiedenen Studien nachgewiesen. Becher et al. (2009) und Rathmann et al. (2007) zeigten, dass nach den Disease Analyzer Daten 26% der mit Antidiabetika behandelten Diabetiker Insulin verschrieben bekamen [97;99]. Epidemiologische Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) zum Verschreibungsverhalten der Ärzte zeigten einen Verordnungsanteil von 28% [100]. Orale Antidiabetika (OAD) in Verbindung mit Insulin wurden nach AOK Daten in 11%, nach Disease Analyzer in 10% der Fälle verordnet. Auch in anderen Indikationsgebieten konnte die Datenvalidität gezeigt werden. So waren in einer Studie zu Mammakarzinom die Anteile der Patientinnen mit einem primär metastasierten Tumor aus dem Disease Analyzer mit den anderen epidemiologischen Daten vergleichbar [101]. Auch im Bereich der Osteoporose waren die Ergebnisse einer Disease Analyzer Studie bzgl. der Non-Compliance bei der Einnahme oraler Bisphosphonate mit den Literatur- und Studiendaten konsistent [102].</p> <p>Die Datenbank IMS Disease Analyzer ist auch in den Fachkreisen anerkannt. Zu den Journals, in denen wissenschaftlich fundierte Studien basierend auf Disease Analyzer Daten veröffentlicht wurden, zählen: Lancet [103] und New England Journal of Medicine [104].</p>	
--	--	--	--

		<p><u>Versorgungsanteile</u></p> <p>In Ergänzung zu den bereits im Frühbewertungsdossier vorgelegten Daten aus dem IMS Disease Analyzer wurde von BI eine zusätzliche systematische Literaturrecherche hinsichtlich der Frage von Versorgungsanteilen in folgenden Quellen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none">• PubMed• Deutsche Diabetes Gesellschaft• Statistisches Bundesamt/ Gesundheitsberichterstattung des Bundes• Robert Koch Institut• Google <p>Die jeweilige Suchstrategie sowie die eingeschlossenen Publikationen sind im Abschnitt „Charakterisierung der Zielpopulation: Prävalenz und Inzidenz“ der Stellungnahme dargelegt.</p> <p>Zu den Behandlungsmustern wurden folgende Informationen gefunden.</p> <p>Im DiaRegis-Register wurden Patienten betrachtet, bei denen die Behandlung mit oralen Antidiabetika mit Monotherapie oder Zweifachtherapie nicht angeschlagen hat und deshalb ein Therapiewechsel notwendig war. 68,6% erhielten daraufhin orale Monotherapie, 31,4% orale Kombinationstherapie. [76]</p>	
--	--	---	--

		<p>Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Metformin 79,0% ○ Sulfonylharnstoffe 14,8% ○ Acarbose 2,4% ○ Glinide 2,3% ○ Glitazone 0,8% ○ DPP-4-Inhibitoren 0,6% <p>Kombinationstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Metformin und SH 55,8% ○ Metformin und Glitazone 15,5% ○ Metformin und DPP-4-Inhibitoren 12,6% ○ Metformin und Glinide 8,6% ○ Metformin und Acarbose 2,6% <p>Laut Hauner wurden unter den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 der GEMCAS-Studie 21,5% Insulin und 58,0% orale Antidiabetika verschrieben. [63]</p> <p>In Thüringen und Ostvorpommern wurden von Oktober 1998 bis Juli 1999 in 25 Hausarztpraxen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit folgendem Ergebnis befragt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine Antidiabetika 26,1% ○ Nur orale Antidiabetika (OAD) 44,2% ○ Kombination Insulin/OAD 9,5% ○ Insulin Monotherapie 20,0% [78] <p>Die "Retrospective Study of Self-monitoring of Blood Glu-</p>	
--	--	--	--

		<p>cose (SMBG) and Outcome in Patients with Type 2 Diabetes” (ROSSO-Studie) hat die Ärzte von 3.268 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 befragt. Diese wurden mit folgenden Therapien behandelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine Antidiabetika (nur Diät) 603 Patienten (18,5%) ○ Insulin Monotherapie 103 Patienten (3,2%) ○ OAD Monotherapie 1.912 Patienten (58,5%) ○ OAD und Insulin 650 Patienten (19,8%) [79] <p>Schutt et al. betrachten 9.294 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in 103 qualifizierten Behandlungszentren. Folgende Behandlungsmuster wurden ermittelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung des Lebensstils 1.813 Patienten ○ OAD 1.536 Patienten (Metformin 73,0%, langwirksame SH 39,7%, Glitazone 14,4%, kurzwirksame SH 12,2%, Acarbose 6,5%) ○ Insulin 4.505 Patienten (32,5% kurzwirksame Insulinanaloga, 26,0% langwirksame Insulinanaloga) ○ OAD und Insulin (kurzwirksame Insulinanaloga 38,9%, langwirksame Insulinanaloga 43,7%, Metformin 80,2%, langwirksame SH 20,9%, kurzwirksame SH 9,4%, Glitazone 8,7%, Acarbose 4,4%) [80] <p>In der longitudinalen Mediplus Datenbank Deutschland wurden alle neu diagnostizierten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 von Juni 1993 bis Mai 2001 erfasst. Insgesamt wurden 3.136 Patienten mit folgendem Behand-</p>	
--	--	---	--

		<p>lungsmuster erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Diät und Bewegung 1.230 Patienten (39,2%) ○ Sulfonylharnstoffe 1.164 Patienten (37,1%) ○ Antihyperglykämische Arzneimittel 417 Patienten (13,3%) ○ SH mit antihyperglykämischen Arzneimitteln 174 Patienten (5,6%) ○ Insulin 113 Patienten (13,6%) ○ Insulin und SH oder antihyperglykämische Arzneimittel 38 Patienten (1,2%) [81] <p>Martin et al. beschreiben eine Umfrage unter Ärzten mit Daten von insgesamt mehr als 3.000 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ab 45 Jahren. Folgendes Behandlungsmuster wurde dabei zum Zeitpunkt der Diagnose/Ende der Follow-Up Phase (8 Jahre) erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine pharmakologische Therapie 54,0% bei Diagnose / 12,7% nach Follow-Up ○ Monotherapie Insulin 2,9% / 16,8% ○ Kombinationstherapie Insulin und SH 0,7% / 4,9% ○ Kombinationstherapie Insulin und andere antihyperglykämische Arzneimittel 1,7% / 10,8% ○ Metformin (Monotherapie oder in Kombination mit anderen antihyperglykämischen Arzneimitteln) 18,9% / 43,2% ○ Monotherapie mit SH 27,2% / 44,8% ○ Monotherapie mit Acarbose 3,8% / 1,0% [85] 	
--	--	--	--

		<p><u>Abgleich der Daten zu den Behandlungsmustern im Dossier</u></p> <p>In der Literatur finden sich zahlreiche Angaben mit unterschiedlichem Detaillierungsgrad zu Behandlungsmustern bei Diabetes mellitus Typ 2. Stellt man diese einander gegenüber, ergibt sich ein sehr uneinheitliches Bild. Die Unterschiede bei den Behandlungsmustern sind auf die Auswertungskollektive (z.B. Größe der Patientenkollektive, Ein- und Ausschlusskriterien, Charakteristika der Patienten, Regionalität der Kollektive) und Zeiträume (sowohl Zeitpunkt der Erhebung, als auch Betrachtungsdauer) zurückzuführen. Desweiteren weisen die vorliegenden publizierten Daten einen unterschiedlichen Detaillierungsgrad auf. Die zuvor beschriebene Heterogenität, der mangelnde Detaillierungsgrad oder das Alter der Studie führen dazu, dass aus den Erhebungen der</p> <ul style="list-style-type: none"> - GEMCAS- Studie - Hausarztpraxen Thüringen /Ostvorpommern - SMBG/ Rosso-Studie - Schutt et al. - Mediplus Datenbank - Martin <p>keine verlässlichen Informationen für die vorliegende Fragestellung gewonnen werden können.</p>	
--	--	---	--

		<p>Falls überhaupt, entsprechen am ehesten die Daten aus dem Register DiaRegis [76] den Anforderungen, die sich aus der Fragestellung ergeben. Jedoch weisen auch diese Daten nicht den benötigten Detaillierungsgrad auf, um die Zielpopulation für Linagliptin zu quantifizieren (z.B. erfolgt die Auswertung der Registerdaten nach Wirkstoffklassen, d.h. dass die Daten für Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin nicht verfügbar sind). Das Register DiaRegis enthält Daten von mehr als 4.000 Patienten aus über 300 Diabetes-Behandlungszentren bundesweit. Die Auswertung [76] bezieht sich auf den Zeitraum von 2009 bis 2010. In die IMS Disease Analyzer Studie, die auch in dem Zeitraum 2009 bis 2010 durchgeführt wurde, gingen Patientendaten aus über 700 Hausarztpraxen (bundesweit) ein.</p> <p>Der Anteil der Patienten, die eine Monotherapie (59,8% IMS Disease Analyzer versus 68,8% DiaRegis) und eine Zweifachtherapie (22,2% IMS Disease Analyzer versus 31,4% DiaRegis) mit oralen Antidiabetika erhalten, ist in den beiden Auswertungen vergleichbar.</p> <p>Die Unterschiede zwischen den beiden Datenbanken können dadurch erklärt werden, dass bei DiaRegis deutlich härtere Ein- bzw. Ausschlusskriterien angelegt wurden. Bei der IMS Disease Analyzer Studie wurden Datensätze von Diabetes mellitus Typ 2 Patienten ausgewertet, die sich in hausärztlicher Versorgung befanden. Es gab keine Einschränkungen hinsichtlich des Alters oder anderer Faktoren. Dagegen wurden bei DiaRegis beispielsweise nur Diabetes mellitus Typ 2 Patienten betrachtet, die älter als 40</p>	
--	--	---	--

	<p>Jahre waren und die keine bösartigen Erkrankungen hatten. Darüber hinaus gingen bei DiaRegis nur Patienten in die Auswertung mit ein, bei denen die bisherige Therapie nicht angeschlagen hat und daher ein Therapiewechsel notwendig war. Bei der IMS Disease Analyzer Studie war Therapieerfolg oder –wechsel kein Kriterium.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die von BI für die im Frühbewertungsdossier erforderlichen Analysen zur Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern in Deutschland verwendete Datenquelle des IMS Disease Analyzers als valide angesehen werden kann, was auch durch verschiedene Studien gestützt wird. Da in Deutschland selbst im Indikationsgebiet Diabetes mellitus ein Mangel an Daten zur Versorgungssituation vorliegt, muss an einigen Stellen auf Annahmen zurückgegriffen werden. Dies ist mit Sicherheit für alle Beteiligten keine zufriedenstellende Situation, stellt zurzeit allerdings die Realität dar. Angaben zur zukünftigen Marktentwicklung stellen keine öffentlich frei zugänglichen Daten dar, da dies auf internen Prozessen und Entscheidungen beruht, welche nicht öffentlich diskutiert werden können, da sie Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse darstellen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Die Validität des IMS Disease Analyzers ist gegeben und</p>	
--	--	--

		wurde durch verschiedene Studien nachgewiesen. Die Angaben zu Versorgungsanteilen sind unter den gegebenen Rahmenbedingungen transparent dargestellt und stellen die best available evidence dar. Daten zur zukünftigen Marktentwicklung liegen vor und können nicht näher erläutert werden, da diese Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse von BI/Lilly betreffen.	
	BI/Lilly	<p>Fazit</p> <p>BI/Lilly widerspricht der Einschätzung des IQWiG, dass keine Belege für einen Zusatznutzen von Linagliptin vorliegen, und stellt stattdessen fest, dass zunächst aus verfahrensrechtlicher Sicht verschiedene Fehler vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zweckmäßige Vergleichstherapie ist bislang durch den G-BA nicht rechtsverbindlich festgelegt worden • Nur der G-BA ist ermächtigt die zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen • Eine Ergebnisoffene Prüfung – gegenüber der von BI gewählten und/oder gegen die vom G-BA empfohlene Vergleichstherapie - hätte durch das IQWiG erfolgen müssen • Das Frühbewertungsdossier enthält die Daten und Informationen, die für eine Nutzenbewertung gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien erforderlich sind 	

	<p>Aufgrund der gesetzlichen Kriterien des SGB V, der AM-NutzenV und nachgelagert der Verfahrensordnung des G-BA besitzt die von BI gewählte Vergleichstherapie nach wie vor Gültigkeit.</p> <p>Falls dennoch, entgegen dieser Einschätzung, ein Vergleich gegen die vom G-BA empfohlene Vergleichstherapie erfolgen sollte, liegen für Linagliptin Nachweise für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Zweifachtherapie vor. Aufgrund eines Mangels an adäquaten Vergleichsstudien kann weder für die Mono- noch für die Dreifachtherapie ein direkter oder ein indirekter Vergleich gegenüber der vom G-BA empfohlenen zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden.</p> <p>Aufgrund von Kontraindikationen, Unverträglichkeiten, Risiken oder bei besonderen Patientengruppen können nicht alle theoretisch zur Verfügung stehenden Arzneistoffe auch bei allen in Frage kommenden Patienten eingesetzt werden. In bestimmten Patientengruppen / Therapiesituationen stellt Linagliptin bzw. die Substanzklasse der DPP-4-Inhibitoren die einzige Therapieoption(en) dar, wenn eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist bzw. andere Gründe einer Insulintherapie in diesem Krankheitsstadium entgegen stehen.</p> <p>Die im Frühbewertungsdossier enthaltenen Angaben zur Prävalenz und Inzidenz wie auch den Versorgungsanteilen sind nachvollziehbar und plausibel, was durch eine erweiterte systematische Literaturrecherche bestätigt werden kann.</p>	
--	---	--

Literatur

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss. Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3. G-BA 2012(20.01.2011)Available from: URL: http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2996/II.5_Dossiervorlage_Modul3.pdf
- [2] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. 2. ed. Berlin: 2009.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin vom 10.April 2008. G-BA 2008 July 29Available from: URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-655/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_BAnz.pdf
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin vom 18. Dezember 2008. G-BA 2008 December 18Available from: URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin_BAnz.pdf
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren vom 7. Dezember 2010. G-BA 2010 December 7Available from: URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf>
- [6] Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Hering HU, Joost HG, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie 2009;4:32-64.
- [7] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: a national clinical guideline. SIGN 2010Available from: URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>
- [8] Bundesministerium der Justiz. Verordnung über das Verfahren zum Risikostrukturausgleich in der gesetzlichen Krankenversicherung. Anlage 1 (zu §§ 28b bis 28g) Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ 2. Zuletzt geändert durch Art. 6a G v. 28.7.2011 I 1622. Bundesministerium der Justiz 2011 July 28Available from: URL: http://www.gesetze-im-internet.de/rsav/anlage_1_66.html

- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss. Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Absatz 4 SGB V gemäß § 137 f Absatz 2 SGB V zur Aktualisierung von Anlage 1 (zu §§ 28b bis 28g) der Vierten Verordnung zur Änderung der RSAV vom 27. Juni 2002. G-BA 2005 January 18 Available from: URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-159/2005-01-18-dmp-dia2.pdf>
- [10] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. IQWiG 2011 November 7(1.0) Available from: URL: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf
- [11] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pressemitteilungen 2012. DMP Typ-2-Diabetes: Aktuelle Leitlinien zeigen Änderungsbedarf auf. IQWiG 2012 January 3 Available from: URL: <https://www.iqwig.de/index.1398.html>
- [12] GKV Spitzenverband, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Rahmenverträge zur Arzneimittelversorgung. Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V - Arzneimittel - für das Jahr 2012. GKV Spitzenverband 2011 September 30 Available from: URL: http://www.gkv-spitzenverband.de/upload/Rahmenvorgaben_§_84_2012_2011_11_11_18031.pdf
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Ergänzende Stellungnahme § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V zum Beschluss des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. G-BA 2010 October 19 Available from: URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1412/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_G-BA.pdf
- [14] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Handlungsleitlinie Diabetes mellitus aus Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (2. Auflage). Arzneiverordnung in der Praxis 2009 Mar;Band 36(Sonderheft 1).
- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-013, Linagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2011 Jul 22.
- [16] Gross JL, Kramer CK, Leitao CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. Ann Intern Med 2011 May 17;154(10):672-9.
- [17] Boehringer Ingelheim. Fachinformation Trajenta 5 mg Filmtabletten. (Stand: 24.08.2011). Fachinfo de 2011 August 24 Available from: URL: <http://www.fachinfo.de/>
- [18] MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Januvia. Fachinfo de 2011 August Available from: URL: <http://www.fachinfo.de>

- [19] Gallwitz B. Small molecule dipeptidylpeptidase IV inhibitors under investigation for diabetes mellitus therapy. Expert Opin Investig Drugs 2011 Jun;20(6):723-32.
- [20] Liebl A, Breitscheidel L, Nicolay C, Happich M. Direct costs and health-related resource utilisation in the 6 months after insulin initiation in German patients with type 2 diabetes mellitus in 2006: INSTIGATE study. Curr Med Res Opin 2008 Aug;24(8):2349-58.
- [21] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rapid Report - Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. IQWiG 2011 Available from: URL: https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutdrucksenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf
- [22] UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. Diabetologia 1991 Dec;34(12):877-90.
- [23] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). The Lancet 1998;352(12):837-53.
- [24] Ratiopharm GmbH. Fachinformation Glibenclamid ratiopharm. Fachinfo de 2010 Available from: URL: <http://www.fachinfo.de>
- [25] STADApharm GmbH. Fachinformation Glibenclamid STADA. Fachinfo de 2010 March Available from: URL: <http://www.fachinfo.de/>
- [26] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
- [27] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Rücknahme von Aufträgen an das IQWiG: Sulfonylharnstoffe/Biguanide bei Diabetes mellitus Typ 2 Inhalative Kortikosteroide bei Asthma bronchiale/COPD, Vom 20. Dezember 2007. G-BA 2007 Available from: URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-581/2007-12-20-AMR-Ruecknahme-IQWiG-Auftraege.pdf>
- [28] Scottish Medicines Consortium. Advice. Linagliptin (Trajenta). SMC 2012 January 16 Available from: URL: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/746_11_linagliptin_Trajenta/linagliptin_Trajenta
- [29] Gallwitz B, Uhlig-Laske B, Bhattacharaya S, Patel S, Dugi KA, Woerle HJ. Linagliptin Has Similar Efficacy to Glimepiride But Improved Cardiovascular Safety Over 2 Years in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin (Poster). 2011.

- [30] DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009 Apr;58(4):773-95.
- [31] Israili ZH. Advances in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Ther* 2011 Mar;18(2):117-52.
- [32] Merck Serono GmbH. Fachinformation Glucophage. Fachinfo de 2010 October Available from: URL: <http://www.fachinfo.de>
- [33] AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Glimperid AbZ. Fachinfo de 2009 September Available from: URL: <http://www.fachinfo.de/>
- [34] Abholz H, Anlauf M, Fritschka E, Haller H, Haller N, Hasslacher C, et al. Nationale Versorgungsleitlinie: Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. *Versorgungsleitlinien de* 2011 November 1 (Langfassung; Version 1.3 [online]) Available from: URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro/pdf/nvl_t2nephro_lang.pdf
- [35] Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 2009 Jan;52(1):42-5.
- [36] Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009 Apr 15;301(15):1565-72.
- [37] Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009 Mar 26;360(13):1283-97.
- [38] Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010 Oct 7;363(15):1410-8.
- [39] Ausschuss Soziales der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Empfehlungen zur Beurteilung beruflicher Möglichkeiten von Personen mit Diabetes. *Deutschen Diabetes Gesellschaft* 2004 May 3 Available from: URL: www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/BE_20040930_2.pdf
- [40] Rinnert K. Leitfaden für Betriebsärzte zu Diabetes und Beruf. Berlin: Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV); 2011.
- [41] Mengel K. Antidiabetika. In: Schwabe U, Paffrath D, editors. *Arzneimittelverordnungsreport 2010*. Berlin Heidelberg: 2010. p. 343-65.

- [42] Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999 Jun;22(6):960-4.
- [43] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, Vom 17. Juni 2010. G-BA 2010 June 17 Available from: URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1260/2010-06-17_AM-RL3_Glinide_TrG.pdf
- [44] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, Vom 17. Juni 2010. G-BA 2010 Available from: URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_BAnz.pdf
- [45] Novo Nordisk. Fachinformation Victoza. Fachinfo de 2011 November Available from: URL: <http://www.fachinfo.de/>
- [46] Lilly. Fachinformation Byetta. Fachinfo de 2011 November Available from: URL: <http://www.fachinfo.de/>
- [47] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Lantus. Fachinfo de 2011 August Available from: URL: <http://www.fachinfo.de>
- [48] Frier BM, Scherthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011 May;34 Suppl 2:S132-S137.
- [49] Liu KH, Chan YL, Chan WB, Chan JC, Chu CW. Mesenteric fat thickness is an independent determinant of metabolic syndrome and identifies subjects with increased carotid intima-media thickness. *Diabetes Care* 2006 Feb;29(2):379-84.
- [50] Johansen OE, Neubacher D, von EM, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a Phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol* 2012 Jan 10;11(1):3.
- [51] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. FDA 2008 December Available from: URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf>
- [52] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide. G-BA 2008 Available from: URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-736/2008-10-16-AMR4-Exenatide_BAnz.pdf

- [53] Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Gutachten 2000/2001 des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Band I. Zielbildung, Prävention, Nutzerorientierung und Partizipation. Deutscher Bundestag 2001 March 21 Available from: URL: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/14/056/1405660.pdf>
- [54] Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Gutachten 2000/2001 des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Band II. Qualitätsentwicklung in Medizin und Pflege. Deutscher Bundestag 2001 March 21 Available from: URL: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/14/056/1405661.pdf>
- [55] Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Gutachten 2000/2001 des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Band III. Über-, Unter- und Fehlversorgung. Deutscher Bundestag 2001 August 31 Available from: URL: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/14/068/1406871.pdf>
- [56] Häussler B, Höer A, Hempel E, Storz P. Arzneimittel-Atlas 2006. Die Entwicklung des Arzneimittelverbrauchs in der GKV. München: Urban und Vogel; 2007.
- [57] Robert Koch Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland 2009". GBE-Bund 2011 Available from: URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=13126&p_sprache=d&p_uid=&p_aid=&p_lfd_nr=1
- [58] Robert Koch Institut. GBE kompakt: Diabete mellitus in Deutschland. RKI 2011 Available from: URL: http://www.rki.de/cln_153/nn_1735926/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/diabetes,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/diabetes.pdf
- [59] Huppertz E, Pieper L, Klotsche J, Stridde E, Pittrow D, Bohler S, et al. Diabetes Mellitus in German Primary Care: quality of glycaemic control and subpopulations not well controlled - results of the DETECT study. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009 Jan;117(1):6-14.
- [60] Pittrow D, Wittchen HU, Pieper L, Klotsche J. DETECT: Ergebnisse einer klinisch-epidemiologische Querschnitts- und Verlaufsstudie mit 50.000 Patienten in 3.000 Hausarztpraxen. 1 ed. München: 2007.
- [61] Giani G, Janka HU, Hauner H, Standl E, Schiel R, Neu A, et al. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. Deutschen Diabetes Gesellschaft 2004 Available from: URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Epidemiologie_Update_2004.pdf

- [62] Thefeld W. Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. Gesundheitswesen 1999;61(Sonderheft 2):85-9.
- [63] Hauner H, Hanisch J, Bramlage P, Steinhagen-Thiessen E, Schunkert H, Jockel KH, et al. Prevalence of undiagnosed Type-2-diabetes mellitus and impaired fasting glucose in German primary care: data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). Exp Clin Endocrinol Diabetes 2008 Jan;116(1):18-25.
- [64] diabetesDE. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011. diabetesDE 2011 Available from: URL: http://diabetesstiftung.de/uploads/media/Gesundheitsbericht_2011.pdf
- [65] Böhler S. Versorgungsqualität bei Typ 2 Diabetes: Ergebnisse der DETECT-Studie. Detect-Studie de 2006 Available from: URL: http://www.detect-studie.de/publikationen/boehler_ikfe_mainz.pdf
- [66] Robert Koch Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 24: Diabetes mellitus. RKI 2005 Available from: URL: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/ren4T3cctjHcA/PDF/20Vo4CXYDBpeQ_47.pdf
- [67] Meisinger C, Kandler U, Ladwig KH. Living alone is associated with an increased risk of type 2 diabetes mellitus in men but not women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. Psychosom Med 2009 Sep;71(7):784-8.
- [68] Meisinger C, Doring A, Thorand B, Lowel H. Association of cigarette smoking and tar and nicotine intake with development of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. Diabetologia 2006 Aug;49(8):1770-6.
- [69] Kowall B, Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, et al. Association of passive and active smoking with incident type 2 diabetes mellitus in the elderly population: the KORA S4/F4 cohort study. Eur J Epidemiol 2010 Jun;25(6):393-402.
- [70] Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, et al. Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study. Diabet Med 2009 Dec;26(12):1212-9.
- [71] Meisinger C, Doring A, Heier M. Blood pressure and risk of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population: the Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Cohort Study. J Hypertens 2008 Sep;26(9):1809-15.

- [72] Meisinger C, Lowel H, Thorand B, Doring A. Leisure time physical activity and the risk of type 2 diabetes in men and women from the general population. The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetologia* 2005 Jan;48(1):27-34.
- [73] Weikert C, Weikert S, Schulze MB, Pischon T, Fritsche A, Bergmann MM, et al. Presence of gallstones or kidney stones and risk of type 2 diabetes. *Am J Epidemiol* 2010 Feb 15;171(4):447-54.
- [74] Ford ES, Bergmann MM, Kroger J, Schienkiewitz A, Weikert C, Boeing H. Healthy living is the best revenge: findings from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Potsdam study. *Arch Intern Med* 2009 Aug 10;169(15):1355-62.
- [75] Boehringer Ingelheim. *Epidemiologie - Ergebnisse der Systematischen Literaturrecherche*. 2012.
- [76] Bramlage P, Binz C, Gitt AK, Krekler M, Plate T, Deeg E, et al. Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis) - study protocol and patient characteristics at baseline. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:53.
- [77] Frese T, Sandholzer H, Voigt S, Voigt R. Epidemiology of diabetes mellitus in German general practitioners' consultation--results of the SESAM 2-study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008 Jun;116(6):326-8.
- [78] Schiel R, Netzer C, Junghanel J, Muller UA. [Metabolic control in patients with type-1 and type-2 diabetes mellitus receiving ambulatory care from general practitioners: results of a cross-sectional trial performed in the German federal states of Thuringia and West Pomerania]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2009;103(7):453-60.
- [79] Schneider B, Martin S, Heinemann L, Lodwig V, Kolb H. Interrelations between diabetes therapy, self-monitoring of blood glucose, blood glucose and non-fatal or fatal endpoints in patients with type 2 diabetes / results of a longitudinal cohort study (ROSSO 5). *Arzneimittelforschung* 2007;57(12):762-9.
- [80] Schutt M, Kern W, Zimmermann A, Busch P, Kerner W, Voll A, et al. Association of antidiabetic therapies to glycemic control and to body weight in type 2 diabetes: a German multicenter analysis on 9294 patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010 Aug;118(8):490-5.
- [81] Simons WR, Vinod HD, Gerber RA, Bolinder B. Does rapid transition to insulin therapy in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus benefit glycaemic control and diabetes-related complications? A German population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006 Oct;114(9):520-6.

- [82] Stefan N, Fritsche A, Haring HU. [Individualized prevention of type 2 diabetes]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2009 Jul;52(7):677-82.
- [83] Meisinger C, Lowel H, Heier M, Schneider A, Thorand B. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. J Intern Med 2005 Dec;258(6):527-35.
- [84] Lehnert H, Wittchen HU, Pittrow D, Bramlage P, Kirch W, Bohler S, et al. [Prevalence and pharmacotherapy of diabetes mellitus in primary care]. Dtsch Med Wochenschr 2005 Feb 18;130(7):323-8.
- [85] Martin S, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Kurth HJ, Kolb H, et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. Diabetologia 2006 Feb;49(2):271-8.
- [86] Robert Koch Institut. 20 Jahre nach dem Fall der Mauer: Wie hat sich die Gesundheit in Deutschland entwickelt? RKI 2009 November Available from: URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gastg&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=13050
- [87] GEDA. Prävalenz des bekannten Diabetes melitus. GEDA 2009 Available from: URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=13734&p_sprache=d&p_uid=&p_aid=&p_lfd_nr=1
- [88] diabetesDE. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010. diabetesDE 2009 October 28 Available from: URL: http://profi.diabetesde.org/fileadmin/users/Fachleute_und_Mediziner/Gesundheitsberichte/Gesundheitsbericht_2010_Gesamt_28_10_2009.pdf
- [89] Rathmann W., Tamayo T., Schulze MB, Scheidt-Nave C., Rothe U. Stellungnahme der AG Epidemiologie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zum IDF Diabetes Atlas: Wie häufig ist Typ 2-Diabetes in Deutschland? Deutschen Diabetes Gesellschaft 2011 May 31
- [90] Robert Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland 2006. RKI 2006 Available from: URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gastg&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=10401
- [91] DiabetesStiftung DDS. Übersicht der Studien zum Download. DDS 2012 January 19 Available from: URL: <http://diabetesstiftung.de/studien.html>

- [92] Wittchen HU, Pieper L, Eichler T, Klotsche J. Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten. DetectStudie de 2007 November 13 Available from: URL: http://www.detect-studie.de/publikationen/Wittchen_Versorgung.pdf
- [93] Bauer H., Germann G., Gries F.A., Imig H., Morbach S., Riepe G., et al. Nationale Versorgungsleitlinie: Typ-2-Diabetes Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen. Versorgungsleitlinien de 2010 February (Langfassung; Version 2.8 [online]) Available from: URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_fuss/pdf/nvl_t2dfuss_lang.pdf
- [94] Bergert FW., Braun M., Ehrenthal K., Feßler J., Gross J., Gundermann K., et al. Hausärztliche Leitlinie. Diabetes mellitus Typ 2. PMV Forschungsgruppe 2008 April 15 Available from: URL: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publikationen/diabetes_ll.pdf
- [95] Deutsche Diabetes-Gesellschaft. Abstractbuch. 46. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Deutschen Diabetes Gesellschaft 2011 Available from: URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/jahrestagung2011/redaktion/abstracts/Abstraktbuch_final.pdf
- [96] Hauner H. Verbreitung des Diabetes mellitus in Deutschland. Diabetes heute 2005 April Available from: URL: <http://www.diabetes-heute.uni-duesseldorf.de/fachthemen/sonstiges/?TextID=929#8>
- [97] Becher H, Kostev K, Schroder-Bernhardi D. Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies. Int J Clin Pharmacol Ther 2009;47(10):617-26.
- [98] Bundesärztekammer. Ärztestatistik. Bundesärztekammer 2011 Available from: URL: <http://www.baek.de/page.asp?his=0.3.9237.9238>
- [99] Rathmann W, Haastert B, Riebel P, Schroeder-Bernhardi D, Kostev K, Huppertz E, et al. Prescription of insulin glargine in primary care practices in Germany. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007 Apr;115(4):252-6.
- [100] Hauner H, Köster I, von Ferber L. Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998 - 2001. Sekundärdatenanalyse einer Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen. Dtsch Med Wochenschr 2003;128:2632-8.
- [101] Henneicke-von Zepelin HH, Meden H, Kostev K, Schroder-Bernhardi D, Stammwitz U, Becher H. Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. Int J Clin Pharmacol Ther 2007 Mar;45(3):143-54.

- [102] Hadji P, Claus V, Steinle T, Intorcchia M, Kostev K, Ziller V. GRAND: The German retrospective cohort analysis on non-adherence and associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. *Osteoporosis international* 2011;10(Epub ahead of print).
- [103] Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997 Jan 11;349(9045):83-8.
- [104] Rathmann W, Kostev K, Haastert B. Glycemic durability of monotherapy for diabetes. *N Engl J Med* 2007 Mar 29;356(13):1378-9.

5.2 Stellungnahme der Berlin-Chemie AG

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

Datum	23.01.2012
Stellungnahme zu	Linagliptin
Stellungnahme von	Berlin-Chemie AG

Sehr geehrte Damen und Herren,

als Hersteller und Vertreiber zahlreicher Arzneimittelspezialitäten zur Behandlung des Diabetes mellitus sehen wir uns zu einer Stellungnahme zur Dossierbewertung und Nutzenbewertung zum Wirkstoff Linagliptin veranlasst.

[Textabschnitt an dieser Stelle vom G-BA zur besseren Lesbarkeit entfernt, da identisch mit nachfolgendem Text in der Tabelle]

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Berlin-Chemie AG	<p><u>Grundsätzliche Mängel</u></p> <p>Weder im AMNOG, noch in der Rechtsverordnung des BMG, noch in der Verfahrensordnung des G-BA findet sich eine Regelung oder Bestimmung zur Segmentierung von Anwendungsgebieten bzw. Patientengruppen. Im Gegenteil verweisen alle Bestimmungen auf einen „indikations-spezifischen Vergleich“ (Vgl. § 5, Abs. 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA).</p> <p>Am Beispiel von Linagliptin zeigt sich, dass das Anwendungsgebiet bzw. Patientengruppen in verschiedener Art und Weise segmentiert werden können (siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten). Dabei liefert weder die zugelassene Indikation noch die medizinische Evidenzlage eine Grundlage für eine willkürfreie Segmentierung von Anwendungsgebieten oder Patientengruppen. In diesem Freiraum können IQWiG und G-BA über die Segmentierung von Patientengruppen bzw. Teil-anwendungsgebieten die zweckmäßige Vergleichstherapie und das Ergebnis der Nutzenbewertung vorherbestimmen.</p>	<p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte auf Basis des zugelassenen Anwendungsgebietes von Linagliptin. Bei diesem wird zwischen einer Monotherapie, einer Zweifachtherapie (Linagliptin + Metformin) und Dreifachtherapie (Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin) unterschieden. Diese stellen unterschiedliche Therapiesituationen dar, die verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien erfordern. Für die Monotherapie, die die erste Stufe der medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus darstellt, ist es sachgerecht, auch eine Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Für die Kombination von Linagliptin mit Metformin wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls eine Zweifachkombination gewählt. Eine Dreifachkombination ist eine weitere Stufe in der Behandlung des Diabetes mellitus, für die der G-BA die Kombination aus Insulin und Metformin als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>Weitere vom Stellungnehmer angeführte Konstellationen</p>

		<p>tionen wie z.B. eine nicht ausreichende Blutzucker-einstellung mit dem Wirkstoff Acarbose sind aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet nicht ableitbar.</p> <p>Die Begründung zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach den Kriterien der VerfO ist in Abschnitt 2.1 zu finden.</p>
<p>Berlin-Chemie AG</p>	<p><u>Determinierung des Ergebnisses der Nutzenbewertung durch Vorherbestimmung der Vergleichstherapie im Fall von Linagliptin</u></p> <p>In der Logik des G-BA stellt eine Abweichung von der vom G-BA festgesetzten Vergleichstherapie einen Grund für die Nichtanerkennung eines Nutzens bzw. Zusatznutzens dar. Die Möglichkeit die Vergleichstherapien nach Zahl und Art über die Segmentierung des Anwendungsgebietes bzw. von Patientengruppen willkürlich zu bestimmen, ist daher ein sehr effektives Instrument zur Vorherbestimmung des Ergebnisses der Nutzenbewertung.</p> <p>In diesem Zusammenhang weisen wir auch darauf hin, dass die Segmentierung von Patientenpopulationen noch in anderer Weise für die Vorherbestimmung von Bewertungsergebnissen genutzt werden kann. Mit zunehmender Segmentierung eines Anwendungsgebietes werden die Fallzahlen der in klinischen Studien untersuchten Patientengruppen immer kleiner, so dass bei Unterschreitung einer bestimmten Fallzahl pro Gruppe die statistische Signifikanz nicht mehr erreicht wird. In der Logik des G-BA ist ein fehlender Signifikanznachweis gleichbedeutend mit einem fehlenden</p>	<p>Siehe Bewertung der Stellungnahme der Firmen Boehringer Ingelheim / Lilly Deutschland.</p> <p>Die Begründung, dass kein Zusatznutzen belegt ist, liegt in der Nichterfüllung der Anforderungen für die Einreichung von Dossiers gemäß Verfahrensordnung des G-BA.</p> <p>Hinsichtlich der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre es für die Zukunft anzustreben, dass klinische Studien prospektiv hinsichtlich der entsprechenden Fragestellungen geplant werden.</p>

	<p>Nutzennachweis. Dadurch kann der G-BA die Segmentierung soweit vorantreiben, dass die vom Hersteller vorgelegten Daten nicht mehr ausreichen um signifikante Ergebnisse zu liefern.</p> <p>Somit kann auf Basis der unter 1. und 2. dieser Stellungnahme dargelegten Fakten festgestellt werden:</p> <ul style="list-style-type: none">- Die Segmentierung des Anwendungsgebietes bzw. von Patientengruppen ist ein effektives Instrument zur Determinierung von Bewertungsergebnissen.- Das Anwendungsgebiet von Linagliptin wurde in willkürlicher Weise und nicht nachvollziehbarer Weise segmentiert.- Weiterhin wurden willkürlich drei unterschiedliche Vergleichstherapien herangezogen.- Die willkürliche Segmentierung des Anwendungsgebietes und die willkürliche Heranziehung von Vergleichstherapien haben im Ergebnis dazu geführt, dass kein Nutzen festgestellt werden konnte.	
--	---	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Anmerkung: Die Seitenzahlen beziehen sich auf den IQWiG-Bericht Nr. 111 „Linagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a AGB V“

Seite 5	Berlin-Chemie AG	<p><u>2.2 Fragestellung</u></p> <p>Im Rahmen einer Nutzenbewertung nach § 35a AMG kann die Betrachtung definierter Patientengruppen sinnvoll sein. Die Zulassung von Linagliptin lässt dafür u. a. folgende Betrachtungsweisen zu:</p> <ol style="list-style-type: none">1. undifferenzierte Betrachtung aller erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes2. differenzierte Betrachtung von Mono- und Kombinationstherapie3. differenzierte Betrachtung der Monotherapie, der Zweier-Kombination und der Dreier-Kombination4. differenzierte Betrachtung der Monotherapie im Falle der Unverträglichkeit von Metformin und im Falle der Kontraindikation für Metformin sowie der Zweier- und der Dreier-Kombination <p>Im vorliegenden Fall wurden vom IQWiG drei Gruppen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none">- Patienten, die Linagliptin als Monotherapie erhalten haben,- Patienten, die Linagliptin in Kombination mit Metformin erhalten haben, und- Patienten, die Linagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin erhalten haben	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
---------	------------------	--	---

		<p>Die Struktur der Indikationsbeschreibung von Linagliptin spricht allerdings gegen eine solche Segmentierung. Auf der obersten Ebene wird auf die Indikation Typ-2-Diabetes mellitus Bezug genommen, auf der zweiten Ebene wird zwischen Mono- und Kombinationstherapie unterschieden und auf der dritten Ebene werden sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie jeweils zwei weitere Anwendungsvoraussetzungen genannt. Vor diesem Hintergrund wäre es logischer gewesen, das Patienten-kollektiv in seiner Gesamtheit zu betrachten oder zwei bzw. sogar vier Teilpopulationen zu bilden.</p> <p>Die Tatsache, dass der Hersteller sein Studienprogramm auf Patienten in der Anwendung als Monotherapie, als Zweier- und Dreier-Kombination ausgerichtet hat, mag zwar als nahe liegende Begründung für die Betrachtung dieser drei Gruppen nahe liegen, im Kontext mit anderen Nutzenbewertungen wird aber die Willkürlichkeit dieser Entscheidung deutlich. Die ersten Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V zeigen, dass das IQWiG bei der Betrachtung von Teilpopulationen durchaus von der Sichtweise des pharmazeutischen Unternehmers bzw. den Vorgaben des G-BA abweicht. Im Rahmen der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Boceprevir bildete das IQWiG beispielsweise abweichend von der Zulassung für therapienaive und therapieerfahrene HCV-Patienten vier Subgruppen (therapienaive und therapieerfahrene Patienten, Null-Responder und HCV-Patienten mit Zirrhose).</p> <p>Im Fall von Linagliptin kann die Unterteilung des Anwendungsgebietes bzw. der Patientengruppen auch nicht mit</p>	
--	--	---	--

		<p>dem Stand der medizinischen Erkenntnisse, wie er sich beispielsweise in den Leitlinien zum Typ-2-Diabetes niederschlägt, gerechtfertigt werden. Aus diesem Ansatz heraus ergäben sich noch weitere Gruppen, wie z. B. Patienten, für die in der Monotherapie sowohl Metformin als auch Sulfonylharnstoffe unverträglich oder kontraindiziert sind, oder Patienten, die weder mit einer Kombination aus einem Sulfonylharnstoff und Metformin noch mit einer Kombination aus Humaninsulin und Metformin behandelbar sind. Bereits diese wenigen Beispiele zeigen deutlich, dass die Segmentierung des Anwendungsgebiets bzw. von Patientengruppen nach den Standards der Evidenz-basierten Medizin sehr weit getrieben werden kann und dass die Festlegung auf drei Teilanwendungsgebiete eine willkürliche Entscheidung darstellt.</p>	
Seite 8	Berlin-Chemie AG	<p><u>2.7. Kommentare zum Dossier des pU</u></p> <p>Die willkürliche Segmentierung des Anwendungsgebietes von Linagliptin in drei Teilanwendungsgebiete ermöglichte dem G-BA die Heranziehung von drei verschiedenen Vergleichstherapien. Hätte sich der G-BA auf zwei Teilanwendungsgebiete (Mono- und Kombinationstherapie) beschränkt, wären nur zwei Vergleichstherapien möglich gewesen. Wäre das Anwendungsgebiet in toto bewertet worden, wäre nur eine Vergleichstherapie möglich gewesen. Die Zahl der betrachteten Teilanwendungsgebiete bzw. Teilpopulationen bestimmt damit auch die Zahl möglicher Vergleichstherapien.</p>	

		<p>Wie zuvor dargestellt kann die Segmentierung des Anwendungsgebiets bzw. von Patientengruppen nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bzw. der Leitlinien sehr weit getrieben werden. Bei einem Leitlinien- bzw. Evidenzbasierten Ansatz ergäben sich weitere zweckmäßige Vergleichstherapien, wie z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acarbose für Patienten, für die in der Monotherapie sowohl Metformin als auch Sulfonylharnstoffe unverträglich oder kontraindiziert sind - Humaninsulin für Menschen, die weder mit Metformin noch mit einem Sulfonylharnstoff behandelbar sind, bei denen aber Acarbose zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, - lang- und/oder kurzwirksame Insulinanaloga für Patienten, die mit Acarbose, Metformin, einem Sulfonylharnstoff und Humaninsulin allein oder in Kombination nicht ausreichend behandelbar sind. <p>Die Segmentierung des Anwendungsgebietes bzw. von Patientengruppen hat damit nicht nur einen Einfluss auf die Zahl der möglichen Vergleichstherapien sondern auch auf deren Qualität. In Abhängigkeit von der Anzahl und Größe der Patientengruppen ergeben sich auch unterschiedliche Evidenzen für einzelne Vergleichstherapien. Die vom IQWiG vorgebrachten Verweise auf die „Nachrangigkeit von Gliptinen in der Therapiekaskade“ und die „Evidenzbasis der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ können die vom G-BA vorgegebenen Vergleichstherapien nicht stichhaltig begründen. Diese Darstellung des IQWiG suggeriert zwar, dass die Evidenzlage der bestimmende Faktor für die Segmentierung des Anwendungsgebiets bzw. von Patienten-</p>	
--	--	--	--

	<p>tengruppen ist, tatsächlich verhält es sich aber genau umgekehrt: Die Segmentierung bestimmt die Evidenzlage.</p> <p>Angesichts der dargestellten Möglichkeiten der Segmentierung erscheint die Heranziehung von drei Vergleichstherapien willkürlich. Die Heranziehung von drei verschiedenen Vergleichstherapien ist auch deshalb willkürlich, weil eine differenzierte Betrachtung der drei Teilanwendungsgebiete nicht notwendigerweise drei verschiedene Vergleichstherapien erfordert, sondern auch nur mit Sitagliptin möglich ist, dessen Indikation das gesamte Anwendungsgebiet von Linagliptin abdeckt.</p> <p>Die Heranziehung von drei Vergleichstherapien steht außerdem nicht im Einklang mit dem geforderten „indikationspezifischen Vergleich“ gemäß § 5 (3) des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA. Im § 6 (3) wird zusätzlich präzisiert, dass <u>das</u> Arzneimittel, das als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wird, grundsätzlich eine Zulassung für <u>das</u> Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels haben muss. Diese Bestimmung wird im Fall der für Linagliptin betrachteten Vergleichstherapien nicht erfüllt: <u>Die</u> vom G-BA als Vergleichstherapie herangezogenen Arzneimittel bzw. Arzneimittelkombinationen decken jeweils nur Teile des Anwendungsgebietes von Linagliptin ab.</p>	
--	---	--

Quellen:

Matthaei S et al.:

Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2
Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft
Diabetologie 2009; 4: 32 – 64

5.3 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca

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

Datum	23.01.2012
Stellungnahme zu	Linagliptin / Trajenta [®]
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb (BMS) und AstraZeneca (AZ) <i>Gemeinsame Stellungnahme</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
BMS / AZ	<p>Im November 2011, also während dieses Bewertungsverfahrens, hat sich der Zulassungsstatus von Saxagliptin (Onglyza®) geändert, so dass die Angaben im Dossier des pharmazeutischen Herstellers (Modul 3, Seite 24, Tabelle 3-C) nicht mehr dem aktuellen Stand entsprechen:</p> <p>Saxagliptin (Onglyza®) ist in Ergänzung zu den bisherigen Anwendungsgebieten nun auch für die Anwendung als Add-on <i>in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</i>, zugelassen (vgl. Anlage: Fachinformation Onglyza®, Stand November 2011).</p> <p>Wir bitten um Kenntnisnahme und Berücksichtigung, insofern der Zulassungsstatus verschiedener DPP-4-Hemmer (Gliptine) im weiteren Beratungs- bzw. Beschlussverfahren relevant ist.</p>	Aus dem Einwand ergeben sich keine Änderungen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Anmerkung: keine	

5.4 Stellungnahme des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie e.V.

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

Datum	23.01.2012
Stellungnahme zu	Linagliptin/ Trajenta®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
BPI	<p>Zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien für die frühe Nutzenbewertung von Linagliptin ist Folgendes anzumerken:</p> <p><u>Linagliptin in der Monotherapie</u></p> <p>Linagliptin ist für die Monotherapie zugelassen bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.</p> <p>Für die Bewertung von Linagliptin in der Monotherapie wurde Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.</p> <p>In § 6 Abs. 4 Nr. VerfO-G-BA (5. Kapitel) heißt es, dass eine Arzneimittelanwendung als Vergleichstherapie grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben muss. Ausweislich der tragenden Gründe zu dem damaligen Beschluss des G-BA soll mit der Wortwahl die Rückanbindung an das sozialrechtliche „Zweckmäßigkeitserfordernis“ hergestellt werden. Die sozialrechtliche Zweckmäßigkeit verlangt, dass das Präparat für die Indi-</p>	Siehe Bewertung der Stellungnahme der Firmen Boehringer Ingelheim / Lilly Deutschland.

kation zugelassen ist. Ausnahmen erkennt die Rechtsprechung nur in eng umgrenzten Sonderfällen an.

Die für die Bewertung der Monotherapie mit Linagliptin festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff kann jedoch im Rahmen des Anwendungsgebietes von Linagliptin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht angewendet werden, weil Sulfonylharnstoff hier kontraindiziert ist und damit für diese Patienten keine Zulassung vorliegt. Sozialrechtlich betrachtet ist der Einsatz von Sulfonylharnstoff für diese Patienten also nicht zweckmäßig. Daher besteht nach Auffassung des BPI bereits aufgrund des Zulassungserfordernisses aus Rechtsgründen ein ernsthaftes Hindernis, Sulfonylharnstoff als Vergleichstherapie für die Monotherapie von Linagliptin zu wählen.

Da Sitagliptin in der Monotherapie eine mit Linagliptin übereinstimmende Zulassung besitzt – und gerade auch für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen eingesetzt werden kann – ist die Auswahl von Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Dossier hier nicht zu beanstanden.

Bei der Entscheidung über die zweckmäßige Vergleichstherapie ist auch zu berücksichtigen, dass der G-BA in seinem Therapiehinweisentwurf zu den DPP-4-Inhibitoren vom 7.12.2010 (veröffentlicht im BAnz. Nr. 19 (S. 474) vom 03.02.2011) ausführt, dass „die Anwendung von Gliptinen [...] auf die Fälle zu beschränken [ist],

bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können. Weiter wird ausgeführt, dass „unter Berücksichtigung des allgemeinen Stands der medizinischen Erkenntnis zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 die Monotherapie [mit Sitagliptin] nur... wirtschaftlich [ist], wenn sowohl Metformin als auch Sulfonylharnstoff kontraindiziert oder unverträglich sind und der Patient für eine Insulintherapie nicht geeignet ist oder eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist“. Zum Zeitpunkt der Erstellung des damaligen Therapiehinweises war nur Sitagliptin für die Monotherapie zugelassen, es ist aber nicht davon auszugehen, dass der G-BA für das nun ebenfalls zur Monotherapie zugelassene Linagliptin zu einer anderen Bewertung kommen würde.

Vor diesem Hintergrund bleibt festzuhalten, dass der Einsatz der grundsätzlich für die Monotherapie zugelassenen DPP-4-Inhibitoren nur dann wirtschaftlich ist, wenn der Patient u. a. nicht mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden kann.

Sitagliptin (und in Analogie auch Linagliptin) steht damit in Bezug auf die Therapiekaskade nicht auf einer Ebene mit Sulfonylharnstoffen, sondern ist aus Sicht des G-BA vielmehr nachrangig einzusetzen. Der Einsatz von Sitagliptin (und in Analogie auch von Linagliptin) kommt unter dem Gesichtspunkt der Wirtschaftlichkeit aus Sicht

des G-BA nur dann in Frage, wenn u. a. Sulfonylharnstoffe nicht zum Einsatz kommen können.

Vor diesem Hintergrund ist die Auswahl von Sulfonylharnstoffen als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des Einsatzes von Linagliptin in der Monotherapie nicht nachzuvollziehen. Unter Berücksichtigung des Therapiehinweises wäre ein Einsatz von Linagliptin in einem weiten Teil der zugelassenen Indikation wegen des Vorrangs anderer Therapien nicht wirtschaftlich. In dem engen Bereich, in dem der Einsatz von DPP-4-Inhibitoren wirtschaftlich wäre, haben aber Sulfonylharnstoffe keine Zulassung, sondern sind im Gegenteil sogar kontraindiziert.

Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss daher so erfolgen, dass ein Vergleich im tatsächlich verbleibenden Einsatzbereich erfolgt. Hierzu kann auch nur ein Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, dass ebenfalls in diesem Bereich zugelassen ist. Dies ist – wie vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählt – Sitagliptin.

Linagliptin in der Zweifachtherapie

Bei der Bewertung der Zweifachtherapie ist Sulfonylharnstoff ebenfalls nicht der zweckmäßige Komparator.

Das IQWiG argumentiert hier, dass keine zulassungsbezogenen Einschränkungen zur Anwendung von Linagliptin in der Zweitlinientherapie vorliegen. Dabei wird je-

	<p>doch außer Acht gelassen, dass sich auch hier aufgrund der Therapiehinweise für die Gliptine sehr wohl ein begrenzter Einsatz ergibt: Der G-BA hat aufgrund der Evidenzlage die Gliptine in der Therapiekaskade hinter den Sulfonylharnstoffen einstuft. Sie sollen daher in der Versorgung nachrangig eingesetzt werden. Dementsprechend steht Linagliptin in der Zweifachtherapie aus Evidenzgesichtspunkten nicht der gleichen Patientengruppe zur Verfügung wie die Sulfonylharnstoffe.</p> <p>Sulfonylharnstoff ist daher aus den oben genannten Gründen auch hier nicht zweckmäßiger Komparator. Es wäre – wie vom pharmazeutischen Unternehmen ausgewählt – auch hier Sitagliptin zu bestimmen.</p>	<p>Auf Basis der Angaben im Anwendungsgebiet steht Linagliptin der gleichen Patientengruppe zur Verfügung wie die Sulfonylharnstoffe, es ergibt sich aus der Zulassung keine Einschränkung.</p> <p>Davon abzugrenzen ist die Evidenzbewertung, die sich auch im Therapiehinweis des G-BA widerspiegelt und nach der die Gliptine in der oralen Therapie nachrangig zu Metformin und Sulfonylharnstoffen eingesetzt werden sollten. Diese Evidenzbewertung ist auch Grundlage für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.</p>
--	---	---

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Anmerkung: keine	

5.5 Stellungnahme des Bundesverbandes niedergelassener Diabetologen Deutschland (BVND)

Stellungnahme des Bundesverbandes niedergelassener Diabetologen Deutschland (BVND)

Zum IQWiG-Bericht Nr. 111

Linagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Stand 28.12.2011)

Das IQWiG kommt in seinem Bericht zu dem Ergebnis, dass es „keinen Beleg für einen Zusatznutzen“ für Linagliptin gibt.

Linagliptin gehört zu der Substanzgruppe der DPP4-Hemmer. Dieses Wirkprinzip führt auf Grundlagenforschungen in Deutschland zurück.

Vorteile dieser Substanzgruppe insgesamt sind insbesondere, dass die Insulinausschüttung glucoseabhängig ist und somit dem Bedarf des einzelnen Patienten angepasst ist. Im Gegensatz hierzu gibt es die Sulfonylharnstoffderivate, die nach Einnahme unabhängig von der Kohlenhydratzufuhr Insulin ausschütten und hierdurch zu Hypoglykämien führen können; außerdem kommt es mit dieser Substanzgruppe zu einer zusätzlichen Gewichtszunahme.

Gerade diese Zusatznutzen – **keine Hypoglykämiegefährdung und Körpergewichtsneutralität** – sind für die Menschen mit Typ 2 Diabetes in unserem Land dringend erforderlich, da viele von ihnen stark übergewichtig und hypoglykämiegefährdet sind. Die gleichzeitige Gabe von Metformin ist von großem Vorteil. Ggf. kann die Substanzgruppe der DPP4-Hemmer bei Unverträglichkeiten und Kontraindikationen von Metformin auch alleine gegeben werden.

Linagliptin wie auch das schon im Handel befindliche Sitagliptin kann bei Niereninsuffizienz verwendet werden, was bei Sulfonylharnstoffderivaten nicht mehr möglich ist. Ein weiterer, gerade bei älteren wesentlicher Vorteil ist der Verstoffwechselungsweg über die Leber, da viele der in Frage kommenden Patienten ohnehin häufig eine schon altersbedingte Nierenschädigung haben.

Offenbar wurde aus formalen Gründen (Vergleichstherapie) kein Zusatznutzen von Linagliptin festgestellt. Es ist zu befürchten, dass diese Vorgehensweise der gesamten Substanzgruppe der DPP4 – Hemmer schaden könnte und uns als Behandlern eine gerade für die vielen übergewichtigen und/oder hypoglykämiegefährdeten Patienten eine sinnvolle und schon jetzt schadenreduzierende (Hypoglykämien) Substanzgruppe als Behandlungsalternative genommen würde.

Eine ungenügende Erstattung mit der Konsequenz des Rückzugs dieser Substanzgruppe vom deutschen Markt, würde unsere Patienten vom weltweiten Therapiefortschritt abkoppeln.

Darüber hinaus würde eine voraussehbare Schädigung mit entsprechenden Folgen bewusst billigend in Kauf genommen.

Für den Vorstand des Bundesverband der Niedergelassenen Diabetologen

Dr. Eva-Maria Fach, Vorsitzende

Max-Josefs-Platz 21

83022 Rosenheim

Dr. Nikolaus Scheper, Mitglied des Vorstands

Bergstraße 167

45770 Marl

5.6 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft

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

Datum	18.01.2012
Stellungnahme zu	Linagliptin
Stellungnahme von	Deutsche Diabetes Gesellschaft Reinhardtstr. 31 10117 Berlin Tel.: 030 / 3 11 69 37 - 11 Fax: 030 / 3 11 69 37 - 20 Web: www.ddg.info Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Deutsche Diabetes Gesellschaft	<p>Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zum IQWiG-Bericht Nr. 111</p> <p>Linagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Stand 28.12.2011)</p> <p>Das IQWiG kommt in seinem Bericht zu dem Ergebnis, dass es „keinen Beleg für einen Zusatznutzen“ gibt.</p> <p>Die Deutsche Diabetes Gesellschaft hält diese Aussage für falsch.</p> <p>Linagliptin gehört zur Gruppe der DPP4-Hemmer, einem Wirkprinzip, das nicht zuletzt auf Grundlagenforschung in Deutschland basiert. Vorteile dieser Substanzgruppe sind eine im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffderivaten glukoseabhängige und somit bedarfsgerechte Insulinausschüttung. Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen gibt es daher keine Hypoglykämiegefährdung und das Körpergewicht nimmt nicht zu.</p> <p>Sowohl wissenschaftlich als auch klinisch gibt es aus Sicht der Deutschen Diabetes Gesellschaft keinerlei Zweifel an dem Zusatznutzen der DPP4-Hemmer bei hypoglykämiegefährdeten und stark übergewichtigen Patienten gegenüber Sulfonylharnstoffderivaten oder Insulin, insbesondere bei Kombination mit Metformin oder Unverträglichkeit/Kontraindikation von Metformin.</p>	<p>Es wäre Gegenstand der frühen Nutzenbewertung gewesen, einen möglichen Zusatznutzen von Linagliptin auch für bestimmte Patientengruppen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festzustellen. Eine solche Bewertung z.B. auch im Hinblick auf das Hypoglykämierisiko konnte jedoch nicht vorgenommen werden, da die entsprechenden Studiendaten nicht den Anforderungen gemäß vorgelegt wurden.</p> <p>Allein aus der Zugehörigkeit zur Gruppe der DPP-</p>

	<p>Schließlich gibt es Vorteile gerade des Linagliptins bei schwerer Niereninsuffizienz gegenüber Sulfonylharnstoffderivaten, die dann nicht mehr verwendet werden dürfen.</p> <p>Offenbar wurde aus formalen Gründen (Vergleichstherapie) kein Zusatznutzen von Linagliptin festgestellt. Es ist zu befürchten, dass diese Vorgehensweise einer gesamten Substanzgruppe schaden könnte. Der Einsatz von Substanzen dieser Gruppe ist für viele Patienten (insbesondere hypoglykämiegefährdete und/oder stark übergewichtige) vorteilhaft.</p> <p>Eine ungenügende Erstattung mit der Konsequenz des Rückzugs dieser Präparate vom deutschen Markt, würde unsere Patienten vom weltweiten Therapiefortschritt abkoppeln.</p>	<p>4-Hemmer und dem Wirkprinzip kann nicht auf einen Zusatznutzen von Linagliptin geschlossen werden.</p>
--	--	---

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Anmerkung: keine	

5.7 Stellungnahme Dr. med. M. Ganz, Diabetologe DDG, Facharzt für Innere Medizin

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

Datum	22.1. 2012
Stellungnahme zu	Linagliptin/Trajenta
Stellungnahme von	Dr. med. Manfred Ganz, Diabetologe DDG, Facharzt für Innere Medizin

Die Therapie des Typ 2 Diabetes ist komplex und muss immer den spezifischen Gegebenheiten des individuellen Patienten angepasst werden.

Seit Jahren beobachte ich als klinisch tätiger Diabetologe mit langjähriger Erfahrung in der Betreuung von Menschen mit Diabetes eine schleichende Rarefizierung der Therapiemöglichkeiten in Deutschland. Damit werden wir einer modernen, individualisierten und maßgeschneiderten Therapie unserer Patienten nicht gerecht.

Wieder droht einer Innovation, nämlich Linagliptin, die nicht-Einführung auf dem deutschen Markt. Diese Substanz brauchen wir bei unseren Patienten mit Niereninsuffizienz, da Linagliptin als einziger Vertreter aus der Gruppe der DPP 4- Inhibitoren ohne Dosisanpassung bei niereninsuffizienten Patienten gegeben werden kann. Der Anteil von Typ 2- Patienten mit Niereninsuffizienz beträgt je nach Krankheitsstadium 30 - 80%, sodass wir mit der Gabe von Linagliptin zur Therapiesicherheit entscheidend beitragen.

Im Folgenden habe ich meine Argumentation detailliert und ausführlich dargelegt.

1. Wahl der Vergleichstherapie SH und Humaninsulin vor dem Hintergrund der medizinischen Vergleichbarkeit mit Linagliptin. Der Stellenwert von Linagliptin im Therapiekontinuum der OAD (IQWiG Nutzenbewertung S. 5)

- Zweck der frühen Nutzenbewertung ist eine methodisch – wissenschaftlich korrekte Bewertung des Zusatznutzens gegenüber einer vergleichbaren Therapie.
- Grundlage für die Wahl sind die Standards der Evidenzbasierten Medizin, und Therapiehinweise des G-BA sowie die nationalen und internationalen Leitlinien.
- Die deutschen Leitlinien enthalten bereits eine Therapiekaskade. So sind Patienten bevorzugt mit Metformin zu behandeln, bevor eine Zweifachkombination mit weiteren OAD indiziert ist. Hierbei ist dann wiederum bei den geeigneten Patienten eine Kombination aus Metformin und SH bevorzugt einzusetzen.
- Die Patientengruppen, die von einer Linagliptin-Mono- oder Zweifachtherapie profitieren, sind damit nicht identisch mit den Zielpatienten einer SH- Therapie. Diese The-

rapiekaskade findet sich auch im erarbeiteten Therapiehinweis des G-BA zur Substanzklasse der Gliptine in ähnlicher Form wieder.

- Der Vergleich einer oralen Dreifachkombination mit einer BOT –Therapie (basalinsulinunterstützte orale Therapie, Metformin + Humaninsulin) ist ebenfalls nicht sachgerecht. Die Patienten mit OAD sind für eine Insulintherapie zunächst noch nicht angezeigt und befinden sich im Therapiekontinuum des Diabetes noch in einem früheren Stadium.
- Fazit: bei der Wahl der Vergleichstherapie muss die medizinisch sinnvolle Vergleichbarkeit zweier Substanzen in Bezug auf identische Patientenpopulation und Wirkansatz/ Wirkstärke gewährleistet sein.

2. Therapieviefalt ist besonders in der Diabetestherapie wichtig.

- Diabetes Typ 2 Patienten sind keine homogene Patientengruppe. Durch die Entwicklung von verschiedenen Komorbiditäten ist die Behandlung sehr individuell.
- Patienten mit OAD stehen nach Metformin nur 3 Substanzgruppen zur Verfügung, Sulphonylharnstoffe (SH), Acarbose und DPP-4 Inhibitoren.
- SU sind das Mittel der Wahl nach Metformin, aber bei bestimmten Patientengruppen (bei kardialen Problemen, ältere Patienten) nicht indiziert
- Linagliptin als Vertreter der DPP-4 Klasse stellt für bestimmte Patientengruppen (z.B. mit Nierenfunktionsstörungen) eine von wenigen Behandlungsalternativen dar.
- Fazit: Für den Praxisalltag ist es daher wichtig, eine qualitätsgesicherte Behandlung der Patienten sicherzustellen – vor diesem Hintergrund ist eine ausreichende Zahl von Therapeutika besonders in der Diabetesbehandlung notwendig.

3. Grund für die Wahl von SU als Vergleichstherapie ist das Vorliegen von Langzeit-Studiendaten. (Seite 10-11)

- Das IQWiG führt als einen Aspekt für die Wahl von SU das Vorliegen von Langzeitstudien mit patientenrelevanten Endpunkten wie der UKPDS an.
- Das IQWiG behauptet weiterhin ohne Quellen, dass es neben der UKPDS weitere Langzeitstudien zu SH mit patientenrelevanten Endpunkten gibt.
- UKPDS hat gezeigt, dass eine normnahe Blutzuckereinstellung keinen signifikanten Effekt auf die Senkung von makrovaskulären Ereignissen hat. Damit ist die Studie als Argumentation hier unbrauchbar
- Zielsetzung und Studiendesign sind nicht dazu geeignet, den Langzeitnutzen der SH in der praktischen Behandlung aufzuzeigen und die Frage nach den patientenrelevanten Endpunkten ausreichend zu beantworten.

- Verschiedene RCTs und Meta-Analysen, die einen potentiellen Schaden von SH in Bezug auf kardiale Ereignisse zeigen, sind nicht berücksichtigt worden.
- Fazit: aus medizinisch –wissenschaftlichen Gründen und nach Betrachtung der gesamten vorliegenden Evidenzen zu SU ist diese Substanzgruppe nicht als Vergleichstherapie für Linagliptin geeignet

4. Epidemiologische Daten (S. 17 – 18)

- Das IQWiG bemängelt, dass die Aussagen im Dossier zu den epidemiologischen Daten zu Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend sind und nicht alle Fragestellungen des Dossiers vollständig beantworten.
- In Deutschland gibt es keine umfassenden epidemiologischen Studien, die ausreichend valide Antworten zu den im Dossier gestellten Anforderungen geben.
- Bis diese Studien vorliegen, gibt es kaum eine andere Möglichkeit, als sich den Fragestellungen des Dossiers durch andere evtl. kommerzielle Datenquellen zu nähern.

5. Umsetzung des Therapiehinweises des G-BA für die Substanzklasse der DPP-4-Inhibitoren laut IQWiG nicht gesichert. (Seite 22)

- Innerhalb der Klasse der DPP-4 Inhibitoren gibt es bereits 2 in Kraft getretene Therapiehinweise für Sitagliptin und Vildagliptin und eine erste Fassung für die gesamte Klasse der DPP-4 Inhibitoren, in dem auch bereits Linagliptin berücksichtigt ist (dieser Therapiehinweis ist noch nicht in Kraft getreten).
- Der Therapiehinweis zur Substanzklasse beruht laut den eigenen Aussagen des G-BA auf Erkenntnissen der evidenzbasierten Medizin und spiegelt den aktuellen Stand der Erkenntnisse des G-BA wider.
- In der Praxis haben die Therapiehinweise des G-BA hohe Bedeutung, denn der Arzt hat die Therapiehinweise zu beachten und umzusetzen.
- Fazit: In der Draft- Fassung des Therapiehinweises wurde den DPP-4 Inhibitoren und damit auch Linagliptin ein patientenrelevanter Nutzen zugeschrieben. Dies wurde auch bereits im bestehenden Therapiehinweis von Sitagliptin bestätigt, hier attestierte der G-BA Sitagliptin einen potentiell höherer Nutzen gegenüber SU.

Schlussfolgerung:

- Für den Praxisalltag ist eine Vielfalt an therapeutischen Optionen für die Behandlung der Diabetespatienten unerlässlich, denn für Patienten mit Komorbiditäten und Kontraindikationen besteht auch weiterhin therapeutischer Bedarf, der durch neue Substanzen wie z.B. Linagliptin gedeckt werden kann.

- Gerade bei der Frage nach der Vergleichstherapie gibt es noch einige Unstimmigkeiten bei der Herangehensweise zur Identifikation der geeigneten Vergleichstherapie.
- Bei der Auswahl sollten die medizinische Vergleichbarkeit und Bewertung im Vordergrund stehen. Hier könnten sich die medizinischen Fachgesellschaften einbringen. Ich schlage deshalb ein von Fachgesellschaften besetztes unabhängiges Gremium vor, dass bei Streitigkeiten über die geeignete Vergleichstherapie in diesem Gremium nach den gesetzlichen Vorgaben eine Vergleichstherapie erarbeitet. Dieses „Schlichtungsgremium“ könnte analog zur Schiedsstelle arbeiten und gerade in der Anfangszeit des AMNOG einen wertvollen medizinisch-wissenschaftlichen Beitrag leisten für die Nutzenbewertung leisten.
- Bitte stellen Sie sicher, dass Deutschland in der Diabetestherapie nicht auf das Niveau eines Drittweltlandes verkommt. Wir brauchen ausreichend moderne Antidiabetika mit breitem Zusatznutzen für die Vielfalt unserer Patienten mit Typ 2- Diabetes. Vielen Dank.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	s.o.	Siehe Bewertung der Stellungnahme der Firmen Boehringer Ingelheim / Lilly Deutschland.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Anmerkung: keine	

5.8 Stellungnahme des Instituts für klinische Forschung und Entwicklung

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

Datum	19.01.2012
Stellungnahme zu	Linagliptin
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. med. Thomas Forst Internist/Endokrinologe/Diabetologe Institut für Klinische Forschung und Entwicklung Parcusstrasse 8 55116 Mainz</p> <p>Tel.: 06131 / 5763613 Fax: 06131 / 5763611 email: thomasf@ikfe.de</p> <p>Prof. Dr. Dr. Andreas Pfützner Institut für Klinische Forschung und Entwicklung Parcusstrasse 8 55116 Mainz</p> <p>Tel.: 06131 / 5763613 Fax: 06131 / 5763611 email: andreasp@ikfe.de</p> <p>Prof. Dr. med Stephan Jacob Praxis für Prävention und Therapie Brombeerweg 6 78048 Villingen-Schwenningen</p> <p>Tel.: 07721 / 504388 Fax: 07721 / 504389 Email: prof.dr.jacob@web.de</p> <p>Prof. Dr. medd. Baptist Gallwitz Medizinische Klinik IV Eberhard Karls Universität Tübingen Otfried-Müller-Str. 10 72076 Tübingen</p> <p>Tel.: 07071 / 298-2093</p>

Fax.: 07071 / 29-5004

Email: baptist.gallwitz@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Morten Schütt

Medizinische Klinik I

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Tel.: 0451 500-5971

Fax: 0451 500-3339

Email: morten.schuett@uk-sh.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Prof. Dr. Thomas Forst Prof. Dr. Dr. Andreas Pfütznern Prof. Dr. Stefan Jacob Prof. Dr. Baptist Gallwitz Prof. Dr. Morten Schütt	<p>Am 02 Januar 2012 wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den DPP-IV Inhibitor Linagliptin (Trajenta®) veröffentlicht. Die Nutzenbewertung durch das IQWiG kommt hierbei zu dem Ergebnis, dass sich aus formalen Gründen kein Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin ergibt. Der G-BA hatte zuvor in einem Beratungsgespräch Sulfonylharnstoffe oder Insulin als geeignete Vergleichstherapien benannt. Im Verfahren ist jedoch ein Abweichen von der vom G-BA vorgesehenen Vergleichstherapie vorgesehen, wenn dieses ausreichend begründet werden kann. Nach Auffassung des IQWiG liegt eine ausreichende Begründung für das Abweichen von der Vergleichstherapie im eingereichten Dossier der Fa. Boehringer nicht vor, so dass diesbezüglich keine Bewertung eines Zusatznutzens gegenüber der durch die Fa. Boehringer gewählten Vergleichstherapie (Sitagliptin) erfolgt. Auf die im Dossier vorgelegten Studien geht der Bericht des IQWiG im Weiteren nicht ein. Die durch das IQWiG im Bericht aufgeführte Begründung für dieses Vorgehen erscheint jedoch medizinisch und wissenschaftlich nicht nachvoll-</p>	<p>Siehe Bewertung der Stellungnahme der Firmen Boehringer Ingelheim / Lilly Deutschland.</p>

	ziehbar und methodisch zweifelhaft.	
--	-------------------------------------	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite 9 Zeile 16f	Stellungnehmer Prof. Dr. Thomas Forst Prof. Dr. Dr. Andreas Pfützner Prof. Dr. Stefan Jacob Prof. Dr. Baptist Gallwitz Prof. Dr. Morten Schütt	<p>Im Beratungsgespräch hatte der G-BA pauschal die Gruppe der Sulfonylharnstoffe als Vergleichstherapie benannt, ohne eine Substanz zu innerhalb der sehr heterogenen Gruppe der Sulfonylharnstoffe zu spezifizieren. Der Einsatz von DPP-IV Inhibitoren wie Linagliptin wird nach nationalen und internationalen Leitlinien und Therapiehinweisen dann empfohlen, wenn Gegenanzeigen bzw. Unverträglichkeiten gegenüber anderen oralen Antidiabetika wie beispielsweise Sulfonylharnstoffen vorliegen, oder diese nicht ausreichend wirksam sind. Hier stellt sich die Frage inwieweit ein Sulfonylharnstoff als geeignete Vergleichstherapie herangezogen werden kann, wenn dieser bereits aufgrund der Leitlinien empfohlenen Indikationsstellung kontraindiziert, oder nicht ausreichend wirksam ist. Eine Vergleichstherapie, die für das angestrebte Patientenkollektiv nach Leitlinien und Therapiehinweisen gar nicht in Frage kommt, kann wohl kaum ernsthaft für eine Nutzenbewertung einer neuen Substanz herangezogen werden. An dieser Stelle offenbart sich die Diskrepanz der Anforderung des G-BA mit den durch nationale und internationale Fachgesellschaften empfohlenen Therapieleitlinien.</p> <p>Weiterhin wurde im Beratungsgespräch mit dem G-BA die UKPD-Studie als Beleg für einen Zusatznutzen einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen angeführt. Diese Aussage ist</p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---	--	---

		<p>inhaltlich nicht haltbar. In der UKPD-Studie wurde der Effekt einer "intensivierten" im Vergleich zu einer "weniger intensivierten" oder auch "konventionellen" Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus untersucht. Retrograd durchgeführte Subgruppenanalysen zum Einfluss verschiedener pharmakologischer Interventionen sind methodisch äußerst zweifelhaft und haben darüber hinaus keinerlei Langzeitnutzen für eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen ergeben. Insgesamt stellen die vielen statistischen Vergleiche mit zahlreichen Endpunkten und Subgruppenanalysen ein erhebliches statistisches Problem dar. Zusätzlich wurde eine vom ursprünglichen Randomisierungsprotokoll abweichende Auswertung der Metformingruppe durchgeführt. Trotz aller methodischen Mängel, kann man, mit allem Vorbehalt, aus den Daten der UKPD gewisse Hinweise auf einen blutzuckerunabhängigen Langzeitnutzen von Metformin auf die Entwicklung diabetischer Komplikationen konstatieren (1). Für eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin wurden derartige, blutzuckerunabhängige Effekte allerdings nicht beobachtet. Für die Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin ergaben sich in der UKPD Studie im Gegenteil Hinweise für eine therapieassoziierte Steigerung der Gesamtmortalität (1). Die Ergebnisse der UKPD-Studie belegen einzig die klinische Bedeutung einer Blutzuckeroptimierung im Hinblick auf die Entwicklung mikrovaskulärer Komplikationen, wobei dies insbesondere auf die Entwicklung und den Verlauf der diabetischen Retinopathie zurückzuführen war (1;2). Einen Anhalt für einen positiven Langzeiteffekt von Sulfonylharnstoffen oder der Kombination von Metformin mit Sulfonylharnstoffen kann aus dieser Studie definitiv nicht abgeleitet werden.</p> <p>Es bleibt ferner anzumerken, dass der UKPD Studie ein</p>	
--	--	---	--

		ausgewähltes Patientengut von neu diagnostizierten Typ 2 Diabetespatienten mit einem geringen Anteil kardiovaskulärer Problempatienten zugrunde liegt. Diese Patientenpopulation ist nach allen nationalen und internationalen Leitlinien weder das primäre Zielkollektiv für eine Sulfonylharnstoff- noch für eine Linagliptintherapie.	
Seite 10 Zeile 9f Seite 11 Zeile 37f	Prof. Dr. Thomas Forst Prof. Dr. Dr. Andreas Pfützner Prof. Dr. Stefan Jacob Prof. Dr. Baptist Gallwitz Prof. Dr. Morten Schütt	Auch im Bericht des IQWiG wird mehrfach auf einen belegten Zusatznutzen einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen verwiesen. Belastbare Quellen für den hier postulierten Zusatznutzen der Sulfonylharnstoffe werden jedoch leider nicht angegeben. Trotz ausführlicher Literaturrecherchen konnten wir keine Daten aus randomisierten, prospektiven klinischen Studien zum Langzeitnutzen einer Sulfonylharnstofftherapie identifizieren, in der systematisch Langzeiteffekte der Sulfonylharnstoffe im direkten Vergleich mit anderen Antidiabetika untersucht wurden. Eine abschließende Bewertung zum Langzeitnutzen einer Sulfonylharnstofftherapie ist daher unseres Erachtens zum jetzigen Zeitpunkt nur sehr eingeschränkt möglich. Derzeit basieren die zur Verfügung stehenden Daten zu Langzeiteffekten einer Sulfonylharnstofftherapie überwiegend auf populationsbasierten Studien oder Metaanalysen dieser Studien. Entgegen der Annahme des IQWiG, weisen diese Daten jedoch zunehmend auf negative Langzeiteffekte einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen hin. In Kurzzeitstudien (in der Regel 3-6 Monate) konnte unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen eine effektive Blutzuckersenkung belegt werden, wobei übereinstimmend in Langzeitstudien eine Verschlechterung der Stoffwechseleinstellung und damit eine frühere Eskalation zur Insulintherapie unter Sulfonylharnstoffen zu be-	Siehe Bewertung der Stellungnahme der Firmen Boehringer Ingelheim / Lilly Deutschland. Bezüglich des angeführten möglichen kardiovaskulären Risikos ist die Datenlage nicht ausreichend bzw. widersprüchlich. So wird auch in den zitierten Therapieempfehlungen der AkdÄ auf S. 16 darauf hingewiesen, dass sich aus der bisherigen Datenlage keine gesicherten Erkenntnisse ableiten lassen. Die vom Stellungnehmer vorgelegten Studien lassen keine ausreichend validen Aussagen zu negativen Langzeiteffekten zu. Größtenteils handelt es sich um Kohorten- bzw. Beobachtungsstudien. Es wäre Gegenstand der frühen Nutzenbewertung gewesen, einen möglichen Zusatznutzen von Linagliptin auch für bestimmte Patientengruppen

	<p>obachten ist (3-6) Mechanistische Studien weisen seit Jahrzehnten auf ein potentielles kardiovaskuläres Risiko unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen hin. Zu ähnlichen Annahmen leiten zahlreiche Metaanalysen populationsbasierter Studien, die übereinstimmend eine beträchtliche Steigerung der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen ausweisen (4;7-13). In einer im vergangenen Jahr auf der Jahrestagung der Europäischen Diabetesgesellschaft (EASD) vorgestellten systematischen Metanalyse populationsbasierter Studiendaten wurde auf der Datenbasis von 276.000 Patienten eine mehr als 39 prozentig erhöhte Gesamtmortalität und eine mehr als 68 prozentig erhöhte kardiovaskuläre Mortalität unter einer Sulfonylharnstofftherapie im Vergleich zu anderen nicht Sulfonylharnstoff basierten antidiabetischen Therapien ermittelt (14). Derzeit liegen 4 randomisierte klinische Studien mit Sulfonylharnstoffen vor, in denen zumindest innerhalb von Subanalysen sekundärer Sicherheitsendpunkte über kardiovaskuläre Langzeiteffekte berichtet wird. In drei dieser Studien konnte keine erhöhte Mortalität unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen dargestellt werden (3;6;15). Zwei dieser Studien zeichnen sich durch eine relativ kleine Fallzahl und eine geringe Beobachtungsdauer bei einem kardiovaskulären Hochrisikokollektiv auf. Die vierte Studie vergleicht Glimperid mit Linagliptin über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren. In dieser Studie wurde bei vergleichbarer Stoffwechselkontrolle ein um 50 % erhöhtes relatives kardiovaskuläres Risiko in der Glimperid behandelten Gruppe beobachtet (16). Somit deuten die derzeit verfügbaren Daten doch mehrheitlich auf eine erhöhte kardiovaskuläre und Gesamtmortalität unter Sulfonylharnstoffen hin. Die Ursachen für die potenti-</p>	<p>gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festzustellen. Eine solche Bewertung konnte jedoch nicht vorgenommen werden, da die entsprechenden Studiendaten nicht den Anforderungen gemäß vorgelegt wurden.</p>
--	--	--

		<p>ell erhöhte kardiovaskuläre Mortalität unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen sind letztlich nicht geklärt. Es werden derzeit Hypoglykämien, eine Störung der ischämischen Präkonditionierung, oder auch ein Anstieg proathrogener Proinsulinspiegel diskutiert. Ebenso ist unklar inwieweit unterschiedliche Sulfonylharnstoffe sich im Hinblick auf die kardiovaskuläre Mortalität unterscheiden. Der durch das IGWiG postulierte nachgewiesene Langzeitnutzen unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen ist irreführend und steht im Widerspruch zu den derzeit vorliegenden wissenschaftlichen Daten. Eine systematische Nutzenbewertung der Sulfonylharnstoffe wurde bisher durch das IQWiG nicht durchgeführt. Auch wenn dies unter oben aufgeführten Aspekten dringend erforderlich wäre, wurde eine Nutzenbewertung für diese Substanzen durch den G-BA zurückgezogen. Die Hintergründe hierfür sind letztlich wissenschaftlich nicht nachvollziehbar und können definitiv nicht mit langjährigen Erfahrungen im Hinblick auf positive Langzeiteffekte mit diesen Substanzen begründet werden. Irritierend erscheint darüber hinaus, dass ein anderes orales Antidiabetikum (Rosiglitazon) bei vergleichbarer Datensicherheit und einer um 14 Prozent erhöhten kardiovaskulären Morbidität (ohne Mortalitätserhöhung) aus Sicherheitsgründen bereits vom Markt genommen wurde, während die verfügbaren kardiovaskulären Sicherheitsdaten bei Sulfonylharnstoffen mit einem anderen Maß gemessen zu werden scheinen. Im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen weisen die derzeit vorliegenden randomisierten Studien auf einen potentiellen kardiovaskulären Nutzen unter einer Therapie mit Linagliptin auch im direkten Vergleich hin. Auch wenn kardiovaskuläre Endpunkte ebenfalls nicht der primäre Endpunkt dieser Zulassungsstudien waren, wurden</p>	
--	--	--	--

		<p>unter Linagliptin doch signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse als unter den jeweiligen Vergleichstherapien beobachtet (17). Es erscheint ernüchternd das trotz der langen, mehr als 50 Jahren bestehenden Verfügbarkeit von Sulfonylharnstoffen und vielfachen Hinweisen auf potentielle kardiovaskuläre Risiken keine einzige prospektive, randomisiert kontrollierte Studie zur kardiovaskulären Sicherheit der Substanzklasse vorliegt. Derzeit wird in einer randomisierten klinischen Endpunktstudie (CAROLINA) der Langzeitnutzen einer Therapie mit Linagliptin im Vergleich zu Glimепирid untersucht (18). Ergebnisse dieser Untersuchung sind jedoch nicht vor 2019 zu erwarten.</p> <p>Die Wahl der Sulfonylharnstoffe als geeignete Vergleichstherapie für Linagliptin durch den G-BA und das IQWiG bleibt somit medizinisch-wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Entgegen den Darstellungen des G-BA und des IQWiG kann die Auswahl der Sulfonylharnstoffe als Vergleichstherapie keinesfalls mit positiven Erfahrungen im Hinblick auf den Langzeitnutzen dieser Substanzklasse gestützt werden. Für die Transparenz des Bewertungsverfahrens ist eine tragfähige Begründung für die Wahl der Sulfonylharnstoffe als geeignete Vergleichstherapie darzustellen.</p>	
Seite 8 Zeile 16f	<p>Prof. Dr. Thomas Forst</p> <p>Prof. Dr. Dr. Andreas Pfütznеr</p> <p>Prof. Dr. Stefan Jacob</p>	<p>Nach den evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft und internationaler Fachgesellschaften sollte eine Insulintherapie bei Patienten mit einem Diabetes mellitus dann in Erwägung gezogen werden, wenn unter einer oralen Therapie das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen (19). Im Falle eines HbA1c-Wertes $\geq 6,5\%$ und $< 7,5\%$ unter einer Metformin-Monotherapie soll nach der Leitlinie der DDG die Kombination mit einem weiteren</p>	<p>Siehe Bewertung der Stellungnahme der Firmen Boehringer Ingelheim / Lilly Deutschland.</p>

	<p>Prof. Dr. Baptist Gallwitz</p> <p>Prof. Dr. Morten Schütt</p>	<p>oralen Antidiabetikum erfolgen. Die Auswahl des Antidiabetikums sollte hierbei differentialtherapeutische Überlegungen und das jeweilige Nebenwirkungsspektrum der einzelnen Substanzen mit einbeziehen. Sollte 3-6 Monate unter einer Therapie mit Metformin der HbA1c-Wert noch $\geq 7,5\%$ betragen, wird durch die Leitlinie die Einleitung einer Insulintherapie empfohlen. Aus dem in der Leitlinie vorgegebenen Stufenschema zur pharmakologischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ergibt sich eine Eskalation der pharmakologischen Intervention von der Metforminmonotherapie über verschiedene Kombinationstherapien bis hin zur Insulintherapie (19). Die Insulintherapie wird hierbei sequentiell nach dem Einsatz der DPP IV Hemmer eingeordnet. Aufgrund dieser unterschiedlichen Therapieempfehlungen für Linagliptin und Insulin steht die Insulintherapie sequentiell hinter einer Therapie mit Linagliptin. Dieses Vorgehen entspricht auch der allgemein gängigen Praxis. Auch wenn in einigen Studien der Einsatz einer frühen Insulintherapie Vorteile im Hinblick auf eine Remission der Erkrankung und/oder die Aufrechterhaltung der Betazellfunktion gegenüber einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen aufweisen konnte (20-23) ist ein Vorteil einer frühen Insulintherapie im Vergleich zu GLP-1 Rezeptoragonisten oder DPP-IV Inhibitoren nie dargestellt und unter pathophysiologischen Aspekten auch nicht zu erwarten. Inwieweit eine Insulintherapie einen über die Blutzuckereinstellung hinausgehenden Langzeitnutzen aufweist, ist ebenfalls völlig unbelegt. Unstrittig ist aber, dass eine Insulintherapie mit einem signifikanten Hypoglykämierisiko und mit einer signifikanten Gewichtszunahme einhergeht (1;24-27). Während keine Daten für eine Reduktion klinisch relevanter Endpunkte unter einer Therapie mit Insulinen vorliegen, weisen</p>	
--	--	---	--

		<p>einige populationsbasierte Studien darauf hin, dass möglicherweise sogar das Gegenteil der Fall sein könnte (6;28-31). Neben einer blutzuckersenkenden Wirkung weist Insulin zahlreiche vasogene und mitogene Wirkungen auf, deren klinische Bedeutung zur Zeit noch nicht abschließend bewertet werden kann.</p> <p>Nach derzeit vorliegender Datenlage ist eine Insulintherapie für Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 sicher eine sinnvolle und unverzichtbare Therapie. Insbesondere dann, wenn mit anderen allgemeinen und pharmakologischen Maßnahmen keine ausreichende Blutzuckersenkung erreicht werden kann. Für einen Vorteil einer frühzeitigen Kombination von Insulin mit Metformin gibt es jedoch derzeit keine tragfähige Grundlage. Aufgrund der unterschiedlichen Indikationen zum Einsatz von Insulin bzw. Linagliptin entsprechend den pathophysiologischen Stadien und dem Verlauf der Erkrankung kann Insulin daher kaum ernsthaft als geeignete Vergleichstherapie zu Linagliptin herangezogen werden.</p>	
Seite 9 Zeile 26f	<p>Prof. Dr. Thomas Forst</p> <p>Prof. Dr. Dr. Andreas Pfützner</p> <p>Prof. Dr. Stefan Jacob</p> <p>Prof. Dr. Baptist Gallwitz</p> <p>Prof. Dr. Morten</p>	<p>Durch den G-BA wird als Grund für die Wahl von Humaninsulin plus Metformin als Vergleichstherapie eine schlechtere Steuerbarkeit einer dreifachen oralen Therapie im Vergleich zu einer Insulintherapie aufgeführt. Auch hierbei handelt es sich um eine Hypothese die wissenschaftlich frei im Raum steht. Inwieweit unter eine Kombinationstherapie mit Insulin eine bessere Steuerbarkeit als unter einer oralen Dreifachkombination vorliegt, muss doch sehr kritisch hinterfragt werden. Insbesondere das Risiko für die Induktion einer Hypoglykämie und eine Gewichtszunahme dürfte unter einer Therapie mit Humaninsulin bei vergleichbarer HbA1c-Kontrolle gegenüber einer oralen Dreifachkombination ungleich höher einzuschätzen sein. So konnte in einer</p>	<p>Siehe Bewertung der Stellungnahme der Firmen Boehringer Ingelheim / Lilly Deutschland.</p>

	Schütt	jüngst publizierten Metaanalyse bei Patienten unter einer Kombinationstherapie mit Insulin eine signifikante Gewichtszunahme sowie eine Verdopplung der Rate an Hypoglykämien im Vergleich zu Dreifachkombinationstherapien ohne Insulin dargestellt werden (24). Somit sprechen die tatsächlich vorliegenden wissenschaftlichen Daten gegen eine bessere Steuerbarkeit unter einer Kombinationstherapie mit Insulin im Vergleich zu einer oralen Dreifachkombination. Entscheidend dürfte hierbei auch die Wahl der Medikamente in der oralen Dreifachkombination sein, wobei die Auswahl eines Sulfonylharnstoffs eher wiederum kritisch eingeschätzt werden muss.	
Seite 17 f	Prof. Dr. Thomas Forst Prof. Dr. Dr. Andreas Pfützner Prof. Dr. Stefan Jacob Prof. Dr. Baptist Gallwitz	Neben diesen medizinischen Aspekten sollte eine Insulintherapie auch unter ökonomischen Aspekten verantwortungsvoll abgewogen werden. Die Einleitung einer Insulintherapie sollte von einer regelmäßigen Blutzuckerkontrolle durch den Patienten begleitet werden (19;32). Nur hierdurch kann eine gute Blutzuckereinstellung ohne Anstieg des Hypoglykämierisikos erreicht werden. Ferner steigt nach Einleitung einer Insulintherapie zumindest intermediär der medizinische Betreuungsaufwand für die Patienten erheblich. So konnte in einer kürzlich publizierten Studie ein 1.7 facher Anstieg der direkten Kosten innerhalb von 6 Monaten nach Einleitung einer Insulintherapie bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 beobachtet werden (33).	Siehe Bewertung der Stellungnahme der Firmen Boehringer Ingelheim / Lilly Deutschland. Es stehen nicht mehrere gleichwertige Alternativen zur Verfügung, von denen gemäß § 6 Abs. 3 Nr. 5 VerfO die wirtschaftlichere Therapie zu wählen ist. Davon unbenommen ist die Kombination Metformin plus Humaninsulin in diesem Fall jedoch auch eine wirtschaftliche Therapie.
Seite 11 Zeile 26f	Prof. Dr. Thomas Forst Prof. Dr. Dr. An-	Wie im Bericht des IQWiG angemerkt, sollten bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bevorzugt solche Therapien gewählt werden, deren Nutzen bereits durch den G-BA festgestellt worden sind. Eine derartige Nutzenbewertung ist bisher weder für Sulfonylharnstoffe	Siehe Bewertung der Stellungnahme der Firmen Boehringer Ingelheim / Lilly Deutschland.

	<p>dreas Pfützn</p> <p>Prof. Dr. Stefan Jacob</p> <p>Prof. Dr. Baptist Gallwitz</p> <p>Prof. Dr. Morten Schütt</p>	<p>noch für die Insulintherapie erfolgt. Auch wenn dies unter oben aufgeführten Aspekten dringend erforderlich wäre, wurde eine Nutzenbewertung für diese Substanzen durch den G-BA zurückgezogen. Die Hintergründe hierfür sind letztlich nicht nachvollziehbar und können definitiv nicht mit langjährigen Erfahrungen im Hinblick auf positive Langzeiteffekte mit diesen Substanzen begründet werden. Auch wenn der G-BA sich nicht an die Empfehlung zur Festlegung einer wissenschaftlich evaluierten Vergleichstherapie gebunden fühlt, stellt sich die Frage nach welchen Kriterien denn die Vergleichstherapie zur Bewertung ausgewählt wird. Diese Kriterien erscheinen in dem jetzt vorliegenden Verfahren unklar. Als besonders kritisch im Bewertungsverfahren des G-BA und des IQWiG ist der Umstand zu sehen, dass zahlreiche nicht belegbare Hypothesen zur Begründung der Vergleichstherapie herangezogen werden, deren wissenschaftliche Grundlage völlig offen oder gar widersprüchlich ist. Hiermit wird der Versuch unternommen, Fakten für eine Vergleichstherapie zu schaffen, die keinerlei wissenschaftlichen Überprüfung standhalten. Dies kann kaum als objektive Basis zur Bewertung neuer Medikamente zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 dienen. Dieses Vorgehen erweckt mehr den Verdacht eines ergebnisorientierten Bewertungsverfahrens als das einer tatsächlich wissenschaftlich neutralen Nutzenbewertung. Eine Nutzenbewertung neuer Medikamente sollte auf der Basis des derzeitigen wissenschaftlich medizinischen Kenntnisstandes erfolgen. Dies gilt nicht nur für die zu bewertende Substanz, sondern bezieht sich auch die geeignete Vergleichssubstanz. Diesem Anspruch wird der vorgelegte Bericht des IQWiG (IQWiG-Bericht Nr.11: Linagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) nicht gerecht.</p>	
--	--	--	--

Literatur

Reference List

- (1) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998 September 12;352(9131):854-65.
- (2) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000 August 12;321(7258):405-12.
- (3) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006 December 7;355(23):2427-43.
- (4) Corrao G, Romio SA, Zambon A, Merlino L, Bosi E, Scavini M. Multiple outcomes associated with the use of metformin and sulphonylureas in type 2 diabetes: a population-based cohort study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2011 March;67(3):289-99.
- (5) Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009 June;373(9681):2125-35.
- (6) Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2008 January;29(2):166-76.
- (7) Jorgensen CH, Gislason GH, Andersson C, Ahlehoff O, Charlot M, Schramm TK et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention--a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:54.

- (8) Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jorgensen CH et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2010 December;53(12):2546-53.
- (9) Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009;339:b4731.
- (10) Azoulay L, Schneider-Lindner V, Dell'aniello S, Schiffrin A, Suissa S. Combination therapy with sulfonylureas and metformin and the prevention of death in type 2 diabetes: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010 April;19(4):335-42.
- (11) Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2006 May;49(5):930-6.
- (12) Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008 August;31(8):1672-8.
- (13) Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011 April 6.
- (14) Forst T, Möser G, Haupt A. Association of sulfonylurea with overall and cardiovascular mortality: a systematic review and metaanalysis. *Diabetologia* 54 (Suppl. 1), 38. 2011.
- Ref Type: Journal (Full)
- (15) Gerstein HC, Ratner RE, Cannon CP, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, van Es GA et al. Effect of rosiglitazone on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the assessment on the prevention of progression by rosiglitazone on atherosclerosis in diabetes patients with cardiovascular history trial. *Circulation* 2010 March 16;121(10):1176-87.
- (16) Gallwitz B, Uhlig-Laske B, Bhattacharaya S, Patel S, Woerle HJ. Linagliptin has similar efficacy to glimepiride but improved cardiovascular safety over 2 years in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes* 2011.

- (17) Johansen OE, Neubacher D, von EM, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a Phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol* 2012 January 10;11(1):3.
- (18) ClinicalTrials.gov.com. Carolina: Cardiovascular outcome study of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes. NCT01243424. Assesd at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424> 2012.
- (19) Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetesgesellschaft. *Diabetologie* 2009;4:32-64.
- (20) Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008 May 24;371(9626):1753-60.
- (21) Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I, Berntorp K, Fernqvist-Forbes E, Steen L et al. Effects of insulin vs. glibenclamide in recently diagnosed patients with type 2 diabetes: a 4-year follow-up. *Diabetes Obes Metab* 2008 May;10(5):421-9.
- (22) Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I, Henricsson M, Berntorp K, Fernqvist-Forbes E et al. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003 August;26(8):2231-7.
- (23) Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 May;27(5):1028-32.
- (24) Gross JL, Kramer CK, Leitaó CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulphonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011 May 17;154(10):672-9.
- (25) Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007 October 25;357(17):1716-30.

- (26) Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008 March 29;371(9618):1073-84.
- (27) Frier BM, Scherthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011 May;34 Suppl 2:S132-S137.
- (28) Anselmino M, Ohrvik J, Malmberg K, Standl E, Ryden L. Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J* 2008 January;29(2):177-84.
- (29) Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007 September 8;335(7618):497.
- (30) Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005 January;149(1):168-74.
- (31) Gamble JM, Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2010 January;12(1):47-53.
- (32) A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med* 1999 September;16(9):716-30.
- (33) Liebl A, Breitscheidel L, Nicolay C, Happich M. Direct costs and health-related resource utilisation in the 6 months after insulin initiation in German patients with type 2 diabetes mellitus in 2006: INSTIGATE study. *Curr Med Res Opin* 2008 August;24(8):2349-58.

5.9 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH

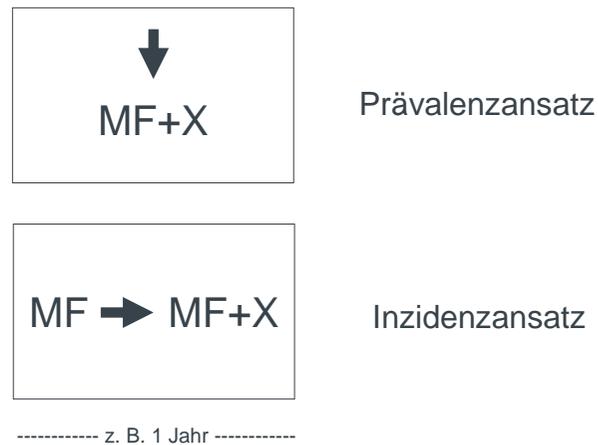
Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	23. 01. 2012
Stellungnahme zu	Linagliptin/Trajenta®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
MSD SHARP & DOHME GMBH	<p>Quantifizierung der Zielpopulation (am Beispiel der Zweifachtherapie mit Linagliptin)</p> <p>Die Zielpopulation der Zweifachtherapie mit Linagliptin wurde in Form <u>prävalenter</u> Patienten quantifiziert, für die im interessierenden Zeitraum eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem weiteren Antidiabetikum <u>bestand</u>. Den entsprechenden Ausschnitt aus Tabelle 6, S. 19, der Nutzenbewertung kopieren wir ein.</p> <table border="1" data-bbox="539 954 1319 1219"> <thead> <tr> <th colspan="4" data-bbox="539 954 1319 1002">Metformin +</th> </tr> <tr> <th data-bbox="539 1002 768 1114">SH</th> <th data-bbox="768 1002 996 1114">Sitagliptin</th> <th data-bbox="996 1002 1167 1114">Sonstige OAD</th> <th data-bbox="1167 1002 1319 1114">Insulin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="539 1114 768 1169">369 714</td> <td data-bbox="768 1114 996 1169">124 061</td> <td data-bbox="996 1114 1167 1169">140 807</td> <td data-bbox="1167 1114 1319 1169">X</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="539 1169 1167 1219">634 582</td> <td data-bbox="1167 1169 1319 1219"></td> </tr> </tbody> </table> <p>Allerdings ist das Arzneimittel zugelassen <i>"als Kombinationstherapie in Kombination</i></p>	Metformin +				SH	Sitagliptin	Sonstige OAD	Insulin	369 714	124 061	140 807	X	634 582				<p>Bei der Darstellung der Zielpopulation geht es um die Anzahl der Patienten, die für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel infrage kommen. Dabei würde die ausschließliche Einbeziehung von Patienten, die in einem bestimmten Zeitraum eine Therapieumstellung erfahren, zu einer deutlichen Unterschätzung führen. Die Zielpopulation umfasst daher alle Patienten in der GKV, die für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel infrage kommen, d.h. auch die, die sich bereits in einer bestimmten Therapiekonstellation wie der Zweifachtherapie mit Metformin und einem weiteren oralen Antidiabetikum befinden.</p>
Metformin +																		
SH	Sitagliptin	Sonstige OAD	Insulin															
369 714	124 061	140 807	X															
634 582																		

mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-**MONO**therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen" [Hervorhebung durch uns]. Daher wäre die möglicherweise zulassungskonformere Vorgehensweise, die Zahl inzidenter Patienten zu ermitteln, die im betreffenden Zeitraum von einer Metformin-Monotherapie auf eine Kombinationstherapie aus Metformin (MF) und einem weiteren Antidiabetikum (X) übergehen. Die Abbildung soll dies verdeutlichen.



Da analoge Situationen in den unterschiedlichsten Indikationen immer wieder auftreten und die beiden Ansätze zu mitunter sehr unterschiedlichen Ergebnissen führen

	<p>können, bitten wir zu erörtern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Welcher der beiden Ansätze (Prävalenz vs. Inzidenz) ist angemessen? • Welche Bindungswirkung entsteht für Arzneimittel mit identischer Indikation und damit identischer Zielpopulation durch einen bestehenden Nutzenbeschluss in bezug auf die Größe der Zielpopulation? • Kann diese Bindung an bestehende Beschlüsse aufgehoben werden? Wenn ja, wodurch? 	
MSD SHARP & DOHME GMBH	<p>Die Bezeichnung "Therapiesituation" ist uns weder aus dem Arzneimittelgesetz noch aus dem SGB V geläufig. Wir wären daher für Klärung dankbar, wie im Rahmen von Nutzenbewertungen bzw. Nutzenbewertungsbeschlüssen folgende Begrifflichkeiten abgegrenzt werden:</p> <p>Anwendungsgebiet Indikation Patientengruppen Subgruppen Therapiesituation</p>	Diese Anmerkung ist nicht Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		keine	

5.10 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

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

Datum	23.01.2012
Stellungnahme zu	Linagliptin/Trajenta®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Präambel:

Am 28.12.2011 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Jahr 2011 Nr. 111) zur Dossierbewertung von Linagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit einem Produkt aus dieser Substanzklasse der DPP-4-Inhibitoren sowie weiteren Arzneimitteln in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, möchte die Novartis Pharma GmbH gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO zu folgenden allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung, wie unten im Weiteren ausgeführt, Stellung nehmen:

- 1.) Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Novartis Pharma GmbH	<p>Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin wurde vom G-BA folgende Festlegung getroffen: Monotherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) Kombination mit Metformin: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff: Metformin + Humaninsulin</p> <p>In seinem Dossier ist der pharmazeutische Unternehmer (pU) dieser Festlegung nicht gefolgt, sondern hat als zweckmäßige Vergleichstherapie in allen Indikationsbereichen DPP-4-Inhibitoren benannt. Die Begründung des pU dafür hat das IQWiG aber in seiner Bewertung nicht akzeptiert.</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH sieht DPP-4-Inhibitoren als die einzig richtige zweckmäßige Vergleichstherapie an.</p>	<p>Siehe Bewertung vorheriger Einwände und Begründung zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abschnitt 2.1.</p>

Die vom pU im Linagliptin-Dossier dargelegten Daten sind daher als Grundlage einer Nutzenbewertung anzuerkennen.

Die Systematik zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Verfahrensordnung des G-BA (5. Kap § 6) führt einzig zur Gruppe der DPP-4-Inhibitoren. Im Folgenden wird die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand der vorgegebenen Kriterien einzeln für jeden der Indikationsbereiche dargestellt.

1. Monotherapie:

Zur Monotherapie bei Diabetes mellitus Typ 2 sind neben Linagliptin prinzipiell folgende Wirkstoffe zugelassen:

- Metformin
- Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid, Gliclazid, Gliquidon)
- Glinide (Repaglinid)
- Glitazone (Pioglitazon)
- α -Glucosidase-Hemmer (Acarbose, Miglitol)
- DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin, Linagliptin)
- Insulin

	<p>Das zu bewertende Arzneimittel kommt laut zugelassenem Anwendungsgebiet im Segment der Monotherapie nur in Frage, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist. Metformin scheidet daher als zweckmäßige Vergleichstherapie im relevanten Anwendungsgebiet aus. Das zugelassene Anwendungsgebiet umfasst Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder schwerer Leberfunktionsstörung (keine Gegenanzeigen für diese besonderen Patientengruppen). Sulfonylharnstoffe können aufgrund bestehender Gegenanzeigen bei diesen Patienten nicht eingesetzt werden (siehe Fachinformationen Amaryl und Euglucon N) und scheiden in diesen Patientengruppen als zweckmäßige Vergleichstherapie aus (1;2).</p> <p>Auch für Miglitol ist die Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert. Gleiches gilt für Glinide bei schweren Leberfunktionsstörungen respektive für Pioglitazon generell bei eingeschränkter Leberfunktion und Herzinsuffizienz. Für diese Patientengruppen kommen die jeweils genannten Wirkstoffgruppen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.</p>	
--	---	--

Eine medikamentöse Therapie ist für Diabetes mellitus Typ 2 zwingend angezeigt sofern Diät und Bewegung nicht zum Ziel führen, nichtmedikamentöse Therapiealternativen existieren nicht.

In einer vom G-BA beauftragten und vom IQWiG durchgeführten Nutzenbewertung zu den Glitazonen respektive den Gliniden wurde der patientenrelevante Nutzen bewertet. Für beide Wirkstoffgruppen wurde weder ein Nutzen noch ein Zusatznutzen festgestellt und beide kommen daher auch nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage (3;4). Glitazone wurden in Folge, abgesehen von medizinisch begründeten Ausnahmefällen, von der Verordnung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen (5).

Insuline sind gemäß Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft erst nach Versagen einer oralen Therapie einzusetzen oder wenn gegen diese Kontraindikationen bestehen (6). Für eine Erstlinien-Therapie bei Metformin-Kontraindikation oder Unverträglichkeit wie in der hier zur Diskussion stehenden monotherapeutischen Anwendung von Linagliptin stellen Insuline nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Hinsichtlich der praktischen Anwendung oraler Antidiabetika zeigt sich folgendes Bild:

Tabelle 1: Anwendungshäufigkeiten der oralen Antidiabetika gemäß AVR 2011 (7)

Wirkstoffgruppe	DDD in Mio. in 2010	Änd (%) zum Vorjahr
<i>Metformin</i> ^a	578,3	+5,6
Sulfonylharnstoffe ^b	436,3	-4,6
<i>Glinide</i> ^a	32,9	-7,8
<i>Glitazone</i> ^{a,c}	k.A.	k.A.
α-Glucosidase-Hemmer	66,5	-18,6
DPP-4-Inhibitoren	110,2	+121,1 ^e

a: als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht relevant, s.o.

b: ohne Gliclazid, k.A. in AVR 2011

c: keine Angabe im AVR 2011, nicht zu Lasten GKV verordnungsfähig

d: keine Angabe in AVR 2011, d.h. Verordnungshäufigkeit gering

e: die tatsächliche Veränderung gegenüber 2009 liegt höher, da die Berechnung Saxagliptin nicht einschließt (erst im Oktober 2009 zugelassen)

Metformin, das am häufigsten eingesetzte orale Antidiabetikum, scheidet aufgrund des Anwendungsgebietes ohnehin als Vergleichstherapie aus. Glinide und Glitazone sind, wie oben dargestellt, aufgrund der vorliegenden Nutzenbewertungen ebenfalls nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet und auch in der täglichen Praxis nicht relevant: Glitazone werden nicht zu Lasten der GKV verordnet, Repaglinid ist zwar verordnungsfähig, die Anwendungshäufigkeit (dargestellt als DDD in Mio.) aber im Gesamtbild der oralen Antidiabetika vernachlässigbar, Nateglinid hat keine Zulassung für die Monotherapie. α -Glucosidase-Hemmer sind ebenso von untergeordneter Bedeutung und in der Anwendung mit einem Minus von nahezu 20 % bezogen auf die DDD in Mio. (2010 vs. 2009) deutlich rückläufig.

Neben Metformin sind die am häufigsten angewandten Wirkstoffgruppen die Sulfonylharnstoffe und die DPP-4-Inhibitoren. Zwar werden momentan Sulfonylharnstoffe noch häufiger angewandt, aber ein rückläufiger Einsatz zeichnet sich ab. Die in der Praxis relevanten Sulfonylharnstoffe sind Glimepirid und Glibenclamid. Die DPP-4-Inhibitoren sind eine noch junge Wirkstoffgruppe, die aber in der Praxisrelevanz stetig zunimmt. 2010 wurden diese Wirkstoffe mehr als doppelt so häufig angewandt wie noch 2009. Diese Entwicklung, Rückläufigkeit der

praktischen Relevanz der Sulfonylharnstoffe und extrem stark zunehmende Bedeutung der DPP-4-Inhibitoren, lässt vermuten, dass DPP-4-Inhibitoren zunehmend Sulfonylharnstoffe ablösen werden. Schon jetzt werden nahezu doppelt so viele Patienten nach Versagen einer alleinigen Metformin-Therapie auf DPP-4-Inhibitoren eingestellt (Kombi- oder Mono-Therapie) wie auf Sulfonylharnstoffe; Umstellungen von DPP-4-Inhibitoren auf Sulfonylharnstoffe sind deutlich seltener (8). Der noch hohe Anteil der Sulfonylharnstoffe in der Anwendung lässt sich zum Großteil historisch begründen, also mit Patienten, die noch zu einem Zeitpunkt auf diese Wirkstoffgruppe eingestellt wurden, als DPP-4 Inhibitoren noch nicht oder erst kurz verfügbar waren. Aus medizinisch-klinischen Gesichtspunkten fällt die Entscheidung sowohl praktisch als auch klinisch-theoretisch auf DPP-4-Inhibitoren und damit gegen Sulfonylharnstoffe.

Die Evidenz spricht ein klares Bild:

Sulfonylharnstoffe bergen aufgrund ihres Wirkmechanismus ein hohes Hypoglykämie-Risiko - speziell aber nicht ausschließlich bei älteren Patienten (9-11). Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien enden teilweise fatal (12). Außerdem verursachen insbesondere schwere Hypoglykämien hohe Kosten für das Gesundheitssystem.

In einem Fünftel der Fälle ist eine Hospitalisierung nötig, die Behandlungskosten für eine schwere Hypoglykämie werden im Schnitt mit ungefähr 500 EUR beziffert, steigen bei Notwendigkeit der Hospitalisierung aber auf über 3000 EUR (13). Speziell bei älteren Menschen empfiehlt die für diese Patientengruppe ausgerichtete DDG-Leitlinie eine strikte Vermeidung von Hypoglykämien (14). Ein Hypoglykämie-induzierender Wirkstoff kann daher für diese Gruppe nicht in Frage kommen. In seinem Therapiehinweis zu Gliptinen spricht der G-BA davon, dass „die gegenüber Sulfonylharnstoffen geringere Hypoglykämierate bei allerdings insgesamt geringen, statistisch nicht unterschiedlichen Raten für schwere Hypoglykämien (...) bei hypoglykämiegefährdeten Patienten mit niedrigen HbA1c-Zielwerten im Einzelfall relevant sein [kann]“ (15). Die Fachinformationen von Glibenclamid und Glimepirid (1;2) verweisen außerdem darauf, dass Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder fehlender Hypoglykämie-Wahrnehmung das Führen von Kraftfahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen überdenken sollten - eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität.

Hypoglykämien ziehen letztlich Komplikationen nach sich. Einer Auswertung aus dem IMS Disease Analyzer (2012) zufolge zeigt sich ein negativer Zusammenhang

zwischen Hypoglykämien und dem Auftreten von Spät-
komplikationen. Makrovaskuläre Komplikationen sind
demnach mit einem Risikofaktor von etwa 1,5 signifikant
mit Hypoglykämien assoziiert. Das Risiko für einen
Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Atta-
cke (TIA) verdoppelt sich sogar signifikant (16). In dieser
Studie wurden Patienten mit mindestens 2-jähriger The-
rapie unter Sulfonylharnstoff oder DPP-4-Inhibitor be-
trachtet und verglichen. Der Bewertungszeitraum war
jeweils 24 Monate nach Therapiebeginn. Den Ergebnis-
sen zufolge ist das Komplikationsrisiko unter Sulfonyl-
harnstoffen im Vergleich zu DPP-4-Inhibitoren erhöht.
Signifikant mehr DPP-4-Inhibitor-Patienten waren zum
Ende dieses Zeitraumes frei von makrovaskulären Kom-
plikationen verglichen mit Sulfonylharnstoff-Patienten.
Das gilt bei Betrachtung der Gesamtrate an makrovasku-
lären Komplikationen ebenso wie bei Betrachtung be-
stimmter Ereignisse wie periphere arterielle Verschluss-
krankheit, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und
Herzinsuffizienz. Das Risiko reduzierte sich dabei bis um
die Hälfte unter DPP-4-Inhibitoren. Umgekehrt ausge-
drückt ist das Risiko für makrovaskuläre Komplikationen
unter Sulfonylharnstoffen bis zu doppelt so hoch (16).

Die Mortalität ist insgesamt unter Sulfonylharnstoff-
Therapie erhöht. Eine Kohortenstudie zeigt ein 1,7-fach

erhöhtes Risiko der kardiovaskulären Mortalität unter Sulfonylharnstoff-Monotherapie gegenüber Metformin; bezogen auf die Gesamtmortalität ist das Risiko um das 1,4-fache erhöht (17). Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (Gesamtmortalität oder kardiovaskuläre Mortalität) wird von weiteren Untersuchungen bestätigt (18;19). Nicht nur hinsichtlich fataler kardiovaskulärer Ereignisse spricht die Evidenz gegen Sulfonylharnstoffe. Auch die krebsassoziierte Mortalität scheint unter Sulfonylharnstoffen erhöht zu sein (20). Zwischen den einzelnen Sulfonylharnstoffen ist kein Unterschied im Mortalitätsrisiko zu sehen, eine Erhöhung des Risikos kann daher für alle Sulfonylharnstoffe angenommen werden (21).

Aufgrund dieser klinischen Daten zu Hypoglykämie-assoziierten Spätkomplikationen sowie zur Mortalität bei Sulfonylharnstoff-Therapie können Sulfonylharnstoffe nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie sein. DPP-4-Inhibitoren sind nicht Hypoglykämie-induzierend und daher klinisch überlegen (22;23). Der Vorteil geringer Hypoglykämie-Raten besteht auch bei älteren Patienten (22), für die sich somit DPP-4-Inhibitoren aufgrund der Maßgabe der strikten Hypoglykämie-Vermeidung besonders anbieten.

Nach den Bewertungskriterien der Zulassung, Nutzenbewertung und Evidenzlage bleiben nur DPP-4-Inhibitoren als alleinig mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie. Die DPP-4-Inhibitoren liegen hinsichtlich der DDD-Kosten auf einem vergleichbaren Niveau und sind somit aus wirtschaftlichen Erwägungen alle gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet.

FAZIT: Gemäß obigen Ausführungen kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der Monotherapie nur die Gruppe der DPP-4-Inhibitoren in Frage. Die DPP-4-Inhibitoren sind dabei, sofern im Segment zugelassen, austauschbar womit prinzipiell keiner der verfügbaren DPP-4-Inhibitoren zu präferieren ist.

Metformin ist gemäß zugelassener Indikation nicht zweckmäßig und zulässig, Sulfonylharnstoffe sind bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert. Aufgrund der gegenwärtigen Entwicklung in der täglichen Praxis und der klinischen (Sicherheits-) Datenlage werden Sulfonylharnstoffe auch unabhängig von gegebenen Kontraindikationen als nicht zweckmäßig im Sinne einer Vergleichstherapie gesehen. Alle weiteren Therapieoptionen sind aufgrund negativer Nutzenbewertungen oder gerin-

ger Bedeutung in der gängigen Praxis nicht relevant.

2. Zweifachkombination mit Metformin:

Das zu bewertende Arzneimittel kommt laut zugelassenem Anwendungsgebiet in diesem Segment der Zweifachtherapie nur in Frage, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

In diesem Anwendungsgebiet nach Versagen der Metformin-Monotherapie sind gemäß Zulassung neben Linagliptin prinzipiell folgende Wirkstoffe zugelassen:

- Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid, Gliclazid, Gliquidon)
- Glinide (Nateglinid, Repaglinid)
- Glitazone (Pioglitazon)
- α -Glucosidase-Hemmer (Acarbose, Miglitol)
- DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin, Saxagliptin, Vildagliptin)
- Inkretin-Mimetika (Exenatide, Liraglutid)

	<p>– Insulin</p> <p>Miglitol ist nur in Kombination mit Sulfonylharnstoffen zugelassen, nicht in Kombination mit Metformin (24).</p> <p>Die zugelassenen Anwendungsgebiete der Fachinformationen von Glimepirid und Gliclazid erwähnen keine Kombinationstherapie mit Metformin (1;25), lediglich Glibenclamid und Gliquidon listen die Kombinationstherapie mit Metformin als Anwendungsgebiet auf, die zugrundeliegenden Studiendaten sind aber nicht Bestandteil der jeweiligen Fachinformationen (s. Abschnitt 5 Pharmakologische Eigenschaften) (2;26).</p> <p>Die zugelassenen Anwendungsgebiete der Fachinformationen zu Sulfonylharnstoffen nennen die Kombinationstherapie mit Insulin nicht explizit, in der Fachinformation von Glibenclamid wird z. B. lediglich davon gesprochen, dass „eine Kombinationstherapie mit Insulin versucht werden“ kann.</p> <p>Da Metformin selber bereits bei Nieren- und Leberinsuffizienz kontraindiziert ist, spielt die Betrachtung dieser speziellen Subpopulationen im hier diskutierten Anwendungsbereich keine Rolle (27).</p> <p>Nichtmedikamentöse Therapiealternativen im relevanten Anwendungsgebiet bestehen nicht.</p>	
--	---	--

	<p>Wie bereits oben (s. Monotherapie) beschrieben, wurde für Glinide und Glitazone in den entsprechenden Nutzenbewertungen durch das IQWiG (im Auftrag des G-BA) kein patientenrelevanter Nutzen beziehungsweise Zusatznutzen konstatiert. Beide Wirkstoffgruppen kommen daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Glitazone werden nicht zu Lasten der GKV verordnet, Glinide sind zwar verordnungsfähig, die Anwendungshäufigkeit (s. Tabelle 1) aber im Gesamtbild der oralen Antidiabetika vernachlässigbar.</p> <p>Von den Inkretin-Mimetika wurde bisher Exenatide vom IQWiG bewertet, der verfügbare Rapid Report bestätigt den Nutzen bzw. Zusatznutzen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte nicht (28). Im AVR 2011 sind keine Angaben hinsichtlich der Anwendungshäufigkeit gemacht, d.h. sie werden sehr selten angewendet. Die verfügbaren Präparate sind sehr kostenintensiv, die Kosten einer Insulintherapie übersteigend (7). Beide Inkretin-Mimetika kommen aufgrund der geringen Praxisrelevanz und der hohen Kosten nicht in Frage.</p> <p>α-Glucosidase-Hemmer sind von untergeordneter Bedeutung und in der Anwendung deutlich rückläufig (s. Monotherapie).</p>	
--	---	--

Insuline sind in der Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) erst nach Versagen einer oralen Kombinationstherapie einzusetzen, bei einem HbA1c mindestens 7,5 trotz Monotherapie, oder wenn gegen diese Kontraindikationen bestehen (6). Für nicht ausreichend eingestellte Patienten mit einem HbA1c von unter 7,5 stellen Insuline also gemäß Leitlinie nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Für Patienten mit einem HbA1c von 7,5 und höher bleibt dem Arzt noch Risiken der Insulintherapie abzuwägen. Die Vermeidung von Hypoglykämien spielt gemäß Leitlinie eine große Rolle, bei älteren Patienten sind sie strikt zu vermeiden (6;14). Prinzipiell hat eine Insulintherapie ein hohes Hypoglykämierisiko (29). Unter einer Kombinationsbehandlung mit einem DPP-4-Inhibitor ist das Risiko geringer (30). Eine orale Kombinationstherapie von Metformin mit einem DPP-4-Inhibitor zeigt generell ein sehr niedriges Risiko für Hypoglykämien (23;31).

Unabhängig von medizinischen Empfehlungen ist die Vermeidung von Hypoglykämien auch ein wirtschaftlicher Aspekt mit einem Kostenfaktor von durchschnittlich 500 bis maximal 3000 EUR pro Hypoglykämie (13). Für den Großteil der Patienten im hier diskutierten Anwendungsbereich stellen Insuline somit nicht die zweckmäßige

Vergleichstherapie dar.

Hinsichtlich der Sulfonylharnstoffe und der DPP-4-Inhibitoren wurde bereits oben (s. Monotherapie) der sich abzeichnende Wandel in der Anwendungspraxis und die klinische Datenlage dargelegt. Das Mortalitätsrisiko, die Gesamtmortalität ebenso wie die kardiovaskuläre und krebs-assoziierte Mortalität, ist bei Kombination von Metformin mit Sulfonylharnstoffen sogar noch höher als unter Sulfonylharnstoff-Monotherapie (32). Sulfonylharnstoffe werden demgemäß auch für die Kombinationstherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie gesehen. Nach den Bewertungskriterien der Zulassung, Nutzenbewertung und Evidenzlage bleiben nur DPP-4-Inhibitoren als alleinig mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie. Die DPP-4-Inhibitoren sind wie oben dargestellt aus wirtschaftlichen Erwägungen alle gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet.

FAZIT: Als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der Zweifachkombination kommt letztlich nur die Gruppe der DPP-4-Inhibitoren in Frage. Aufgrund der gegenwärtigen Entwicklung in der täglichen Praxis und der klinischen (Sicherheits-) Datenlage werden Sulfonylharnstoffe als nicht zweckmäßig im Sinne einer Ver-

gleichstherapie erachtet. Alle weiteren Therapieoptionen sind aufgrund negativer Nutzenbewertungen oder geringer Bedeutung in der gängigen Praxis nicht relevant.

3. Dreifachkombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff:

Das zu bewertende Arzneimittel kommt laut zugelassenem Anwendungsgebiet in diesem Segment der Dreifachtherapie nur in Frage, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

In diesem Anwendungsgebiet nach Versagen der Zweifachkombinationstherapie sind neben Linagliptin prinzipiell folgende Wirkstoffe zugelassen:

- Dreifachkombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff:
 - Glitazone (Pioglitazon)
 - DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin)
 - Inkretin-Mimetika (Exenatide, Liraglutid)
- Insulin-Monotherapie
- Kombination mit Insulin (gemäß DDG-Leitlinie

	<p>nach Versagen der oralen Zweifach-kombination):</p> <ul style="list-style-type: none">- Metformin- Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid, Gliclazid, Gliquidon)- Glitazone (Pioglitazon)- DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin, Saxagliptin) <p>Nichtmedikamentöse Therapiealternativen im relevanten Anwendungsgebiet bestehen nicht.</p> <p>Wie bereits oben beschrieben, wird eine Insulin-Kombinationstherapie für die Sulfonylharnstoffe nicht explizit als Anwendungsgebiet in den entsprechenden Fachinformationen geführt. Die Fachinformation von Glimepirid verweist zwar grundsätzlich im Abschnitt 4.2 „Dosierung“ auf die Möglichkeit einer Kombinationstherapie mit Insulin (1); im Abschnitt 5 der Fachinformation wird aber ausdrücklich auf die begrenzte Datenlage dieser Kombination hingewiesen. Die Fachinformation von Glibenclamid erwähnt lediglich einen möglichen Therapieversuch mit Insulin (Abschnitt 4.2 Dosierung) (2), pharmakologische Daten zu dieser Kombination werden jedoch nicht aufgeführt (s. Fachinformation Abschnitt 5 Pharmakologische Daten). Auf die besondere Hypoglykämiegefahr einer Kombination mit Insulin wird für beide Wirkstoffe explizit hingewiesen (s. Abschnitt 4.5 Wech-</p>	
--	--	--

selwirkungen), gleichzeitig wird Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter Wahrnehmung von Hypoglykämien empfohlen, das Führen von Kraftfahrzeugen zu überdenken - eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität.

Prinzipiell stellen Patienten, deren Blutzucker nach oraler Zweifachtherapie noch nicht ausreichend gesenkt wurde, ein besonders schwer therapierbares Patientenkollektiv dar. Die Therapiemöglichkeiten bieten eine weitere Eskalation zu einer Dreifachtherapie, einer Insulin-basierten Monotherapie oder einer Insulin-ergänzten Zweifachtherapie. Der behandelnde Arzt muss also an dieser Stelle eine generelle Entscheidung für oder gegen Insulin treffen. Ein abzuwägender Aspekt ist dabei zum Beispiel das Hypoglykämierisiko. Speziell aber nicht ausschließlich bei älteren Patienten spielt die Vermeidung von Hypoglykämien gemäß Leitlinie eine große Rolle (6;14). Unabhängig davon ist die Vermeidung von Hypoglykämien auch ein wirtschaftlicher Aspekt, eine schwere Hypoglykämie verursacht dem Gesundheitssystem, wie bereits dargestellt, Kosten von durchschnittlich 500 bis maximal 3000 EUR (13). In Anbetracht der besonderen Patientenpopulation ist der Therapieentscheidung des behandelnden Arztes an dieser Stelle größte Beachtung

zu schenken. Entscheidet sich der Arzt für eine Dreifachtherapie ohne Insulin wie die zur Diskussion stehende Dreifachkombination mit Linagliptin, obwohl die gängige Leitlinie (6) eine Insulin-basierte Therapie bei schwer-therapierbaren Patienten empfiehlt, ist von einer grundsätzlichen Entscheidung des Arztes gegen Insulin auszugehen. Zweckmäßige Vergleichstherapie kann in diesem Indikationsbereich daher nicht Insulin sein.

Dreifachkombinationen von Metformin und Sulfonylharnstoff mit Pioglitazon oder Inkretin-Mimetika sind aufgrund bestehender Nutzenbewertungen und geringer Anwendungshäufigkeit als Vergleichsgruppe zur Nutzenbewertung nicht zweckmäßig, ebenso wenig eine Kombination von Insulin mit Pioglitazon.

Da weder Insulin noch Pioglitazon noch die Inkretin-Mimetika als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen, bleiben als einzige Alternative die DPP-4-Inhibitoren. Diese sind wie oben dargestellt aus wirtschaftlichen Erwägungen alle gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Dreifachkombination aus Linagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff

kann daher nur ein anderer DPP-4-Inhibitor sein.

FAZIT: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Dreifachkombinationstherapie mit Linagliptin kann letztlich nur die Gruppe der DPP-4-Inhibitoren in Form der Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff sein.

Für alle relevanten Zulassungsbereiche (Monotherapie, Kombinationstherapie mit Metformin und Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin) kommt letztendlich nur ein DPP-4-Inhibitor als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Die Nutzenbewertung entspricht somit den Vorschriften von § 35 Abs. 1b Satz 1 bis 5 SGB V, wobei die Vergleichstherapie (Vergleichstherapien) die anderen Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe sind (§ 35 Abs. 1b Satz 2 SGB V). Würde kein Zusatznutzen festgestellt, wäre die Bildung einer Festbetragsgruppe nach § 35 Abs. 1 Nr. 2 die zwangsläufige Konsequenz. Letzteres ergibt sich allerdings auch unabhängig von der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern kein Zusatznutzen nach § 35a Abs. 3 SGB V festgestellt wird: Der G-BA muss nach § 21 Nr. 3 5. Kapitel Verfo G-BA prüfen, ob eine Festbetragsgruppe gebildet werden kann. Dabei ist auch nicht allein auf eine

mögliche Gruppenbildung mit der festgesetzten Vergleichstherapie abzustellen. Die Gruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V ist mit 3 Gliptinen, die sich schon im Markt befinden, möglich. Bildet der G-BA diese Gruppe nicht, kommt es zu Verhandlungen über einen Erstattungsbetrag nach § 130b Abs. 3 SGB V. Die Begründung zum AMNOG zu § 130b Abs. 3 SGB V liefert die Antwort, welcher der beiden möglichen Wege der zu bevorzugende ist: „Für Arzneimittel ohne Zusatznutzen wird nur dann ein Erstattungsbetrag vereinbart, wenn das Arzneimittel weder einer bestehenden Festbetragsgruppe zugeordnet werden, noch eine neue Festbetragsgruppe gebildet werden kann“. Somit muss die Gruppenbildung – die ja möglich ist – erfolgen, sobald der Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V mit dem Ergebnis „kein Zusatznutzen für Linagliptin“ vorliegt, noch bevor es zu Verhandlungen zur Vereinbarung eines Erstattungsbetrags nach § 130b Abs. 3 SGB V kommt. Folgerichtig ist es daher, dass das Gesetz für den Fall, dass es dennoch zu einem Vertrag nach § 130b Abs. 3 SGB V kommen sollte, vorsieht, dass dieser unmittelbar vom pharmazeutischen Unternehmer und/oder dem GKV-Spitzenverband gekündigt werden kann (§ 130b Abs. 7 Satz 3 SGB V), da ja die Voraussetzungen zur Bildung einer Festbetragsgruppe vorliegen. Die Bildung einer

	<p>Festbetragsgruppe ist auch unter dem Gesichtspunkt der Gleichbehandlung mit anderen Wettbewerbern das vorzugswürdigere Mittel, was auch Dr. Rainer Hess im Kassler Kommentar unterstreicht. Er vertritt dort die Meinung, dass aufgrund der Betroffenheit der nicht in die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V einbezogenen pharmazeutischen Unternehmer (hier die Unternehmer, die die anderen Gliptine vertreiben), das Verfahren nach § 35 Abs. 1b und Abs. 2 SGB V durchgeführt werden muss.</p>	
--	---	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Anmerkung: keine	

Literaturverzeichnis

- (1) Sanofi Aventis. Fachinformation Amaryl. www.fachinfo.de 2010 September Available from: URL: www.fachinfo.de
- (2) Sanofi Aventis. Fachinformation Euglucon N. 2008.
- (3) IQWiG. A05-05A - Abschlussbericht - Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2008 Nov 26. Report No.: 40.
- (4) IQWiG. A05-05C - Abschlussbericht - Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2009 Apr 6. Report No.: 48.
- (5) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-richtlinie Anlage III - Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. 2011 October 1 Available from: URL: <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/zur-richtlinie/3/#16/>
- (6) Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, et al. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft - Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie 2011;6(Supplement 2):S131-S136.
- (7) Mengel K. Arzneiverordnungsreport 2011 - Antidiabetika. In: Schwabe U, Paffrath D, editors. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. p. 351-75.
- (8) IMS HEALTH GmbH & Co.OHG. IMS Disease Analyzer - Abfrage Patientflow Met-SU-DPP-4. 2011.
- (9) Schejter YD, Turvall E, Ackerman Z. Characteristics of Patients With Sulphonurea-Induced Hypoglycemia. J Am Med Dir Assoc 2010 Oct 15.
- (10) Burge MR, Sood V, Sobhy TA, Rassam AG, Schade DS. Sulphonylurea-induced hypoglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a review. Diabetes Obes Metab 1999 Jul;1(4):199-206.

- (11) Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, Edoute Y. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. Arch Intern Med 1999 Feb 8;159(3):281-4.
- (12) Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care 2003 Jun;26(6):1902-12.
- (13) Hammer M, Lammert M, Mejias SM, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. J Med Econ 2009;12(4):281-90.
- (14) Zeyfang A, Bahmann A, Wernecke J. Diabetes mellitus im Alter - DDG Praxisleitlinie. Diabetologie 2010;5(Suppl 2):S166-S171.
- (15) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren. <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf> 2010 December 7
- (16) IMS HEALTH GmbH & Co.OHG. IMS Disease Analyzer - Adherence and Clinical Outcomes among Type 2 Diabetes Patients using DPP-4 inhibitors vs. Sulphonylureas. 2012.
- (17) Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. Diabetologia 2006 May;49(5):930-6.
- (18) Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002 Dec;25(12):2244-8.
- (19) Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. CMAJ 2006 Jan 17;174(2):169-74.
- (20) Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. Diabetes Care 2006 Feb;29(2):254-8.
- (21) Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Nutter B, et al. The risk of overall mortality in patients with Type 2 diabetes receiving different combinations of sulfonylureas and metformin: a retrospective analysis. Diabet Med 2012 Jan 16.

- (22) Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011 Jan;13(1):55-64.
- (23) Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Kothny W. Assessing the general safety and tolerability of vildagliptin: value of pooled analyses from a large safety database versus evaluation of individual studies. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:49-57.
- (24) Sanofi Aventis. Fachinformation Diastabol. 2010.
- (25) Servier Deutschland GmbH. Fachinformation Diamicron UNO. 2008.
- (26) Astellas. Fachinformation Glurenorm. 2008.
- (27) Merck. Fachinformation Glucophage. 2010.
- (28) IQWiG. A05-23 - Rapid Report - Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. 2007 Aug 20. Report No.: 24.
- (29) Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009 Oct 29;361(18):1736-47.
- (30) Fonseca V, Baron M, Shao Q, Dejager S. Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2008 Jun;40(6):427-30.
- (31) Ahren B, Foley JE, Bosi E. Clinical evidence and mechanistic basis for vildagliptin's action when added to metformin. *Diabetes Obes Metab* 2011 Mar;13(3):193-203.
- (32) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998 Sep 12;352(9131):854-65.

5.11 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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

Datum	20.01.2012
Stellungnahme zu	Linagliptin (Trajenta [®])
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Potsdamer Strasse 8 10785 Berlin Kontakt: Dr. med. Markus Frick, Direktor EbM/HE/MA Tel.: 030 2575-2766 Fax: 030 2575-2276 E-Mail: markus.frick@sanofi.com

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	keine	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 4 Seite 27 Zeile 9	Sanofi-Aventis	<p>Anmerkung: Da in der systematischen Literaturrecherche keine vergleichenden Head-to-Head Studien zwischen Linagliptin und Sitagliptin identifiziert werden konnten, erfolgte der Wirksamkeitsvergleich in Form eines indirekten Vergleichs der beiden Wirkstoffe (in Kombination mit Metformin und Glimepirid) über Plazebo.</p> <p>Für die Bewertung von Linagliptin versus Sitagliptin in der Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff wurden die Linagliptin-Studie (1218.18) und die Sitagliptin-Studie (Hermansen et al. 2007) herangezogen. In der Sitagliptin-Studie betrug die Dosierung von Glimepirid $\geq 4\text{mg/d}$ (bis max. 8 mg/d). In der Linagliptin-Studie betrug die Dosierung von Glimepirid 1 mg bis maximal 3 mg pro Tag.</p> <p>Als Hersteller von Glimepirid (Amaryl®) möchten wir darauf hinweisen, dass Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid nur in Einzelfällen die Wirkung verbessern. Die empfohlene Ma-</p>	Aus der Anmerkung ergibt sich keine Änderung.

		<p>ximaldosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag (siehe Fachinformation).</p> <p>Es ist somit davon auszugehen, dass auf Basis dieser unterschiedlichen Dosierung von Glimepirid die beiden Endpunkte Hypoglykämien (gesamt) und Hypoglykämien (nicht-schwerwiegend; BZ < 70 mg/dl und ≥ 54 mg/dl) zu einer Überschätzung des Effekts zugunsten von Linagliptin geführt haben.</p> <p>Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu Hypoglykämien gesamt (OR 0,08; 95% KI: 0,01; 0,59) und zu nicht-schwerwiegenden Hypoglykämien (OR 0,08; 95% KI: 0,01; 0,66) zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil von Linagliptin gegenüber Sitagliptin.</p> <p>Bei vergleichbarer Dosierung von Glimepirid in beiden Studien wäre der Unterschied in der Hypoglykämie-häufigkeit vermutlich deutlich geringer ausgefallen und hätte die Signifikanzschwelle nicht erreicht.</p> <p>Als Hersteller von Glimepirid (Amaryl®) halten wir den Vergleich deshalb für unzulässig.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir bitten diesen Aspekt bei der Interpretation des indirekten Vergleichs zu berücksichtigen.</p> <p>Literatur:</p> <p>(1) Fachinformation Amaryl®, 2010</p>	
--	--	--	--

		(2) Clintrials.gov, 17.01.2012 (3) Hermansen K et al. Diab Obes Metab, 2007	
--	--	--	--

5.12 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Datum	23.01.2012
Stellungnahme zu	Linagliptin (Trajenta®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vfa	<p>Einführung</p> <p>Das IQWiG kam in seiner am 02. Januar 2012 veröffentlichten frühen Nutzenbewertung zu Linagliptin zum Ergebnis, dass sich aus formalen Gründen kein Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einem Sulfonylharnstoff ergab.</p> <p>Das einreichende pharmazeutische Unternehmen hatte ein Dossier für die folgende Indikation eingereicht: Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: (i) in der Monotherapie bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist, (ii) für die Zweifachkombinationstherapie mit Linagliptin und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, sowie (iii) für die Dreifachkombinationstherapie mit Linagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. Dabei hatte das Unternehmen als Komparator Sitagliptin (aus der gleichen Klasse der DPP-IV-Hemmer) genannt und entsprechend Studien mit diesem Komparator einbezogen. Der G-BA hat dagegen als zweckmäßige Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) bzw. eine Kombination mit</p>	<p>Siehe Bewertung der Stellungnahme der Firmen Boehringer Ingelheim / Lilly Deutschland GmbH.</p>

	<p>Humaninsulin und Metformin festgelegt. Somit ergab sich eine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Der Hersteller begründete seine Wahl von Sitagliptin als zweckmäßiger Vergleichstherapie und warum die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie aus seiner Sicht nicht geeignet sei. Seine Argumentation bezog sich auf: (a) die Identifizierung der Vergleichstherapie anhand der Standards der evidenzbasierten Medizin bzw. des Stands der medizinischen Erkenntnisse, (b) das Postulat der Übereinstimmung der Anwendungsgebiete zwischen dem zu prüfenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie, (c) die Berücksichtigung von Vergleichstherapien, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt wurde, und (d) das Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V.</p> <p>Das IQWiG sah die abweichende Wahl des Komparators nicht ausreichend begründet. Es kam daher zum Ergebnis, dass sich aus der Bewertung im Dossier kein Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergab – weder für die Mono-, noch für die Kombinationstherapien.</p> <p>Der vfa kann das Vorgehen des IQWiG in diesem Fall nicht nachvollziehen. In vorliegender Bewertung ist eine Situation abweichender Komparatoren (zweckmäßiger Vergleichstherapien) zwischen Hersteller und G-BA eingetreten, mit der Folge, dass das IQWiG lapidar keinen Zusatznutzen festgestellt hat, ohne überhaupt auf die im Dossier eingeschlossenen Studien einzugehen.</p> <p>Nach Auffassung des vfa hat der Hersteller seine Auswahl des Komparators zu Genüge anhand der weiter oben genannten vier Aspekte begründet.</p>	
--	---	--

vfa	<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen der r-Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater und Patientenvertreter eingebunden. Die Fragen an und die Antworten dieser externen Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus steuern. Sowohl die Auswahl der Fragen durch das IQWiG als auch die Antworten dieser externen Personen beinhalten zwangsläufig ein subjektives Moment, welches den Gang der Nutzenbewertung beeinflussen kann. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige und entsprechende medizinische Fachgesellschaften beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	Siehe Bewertung der Stellungnahme der Firmen Boehringer Ingelheim / Lilly Deutschland GmbH.
vfa	<p>2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)</p> <p>a) Nachrangigkeit von Gliptinen (und damit Linagliptin) in der Therapiekaskade</p> <p>Hinsichtlich der Mono- und der Zweifachtherapie weist der Hersteller darauf hin, dass in zahlreichen Leitlinien (AKDÄ, DDG, SIGN, EASD, ADA) sowie im Vorbericht des IQWiG zur Leitlinienrecherche und -bewertung für das Disease-Management-Programm bei Diabetes mellitus Typ 2 die Evidenzbasis für den Einsatz der DPP4-Inhibitoren beschrieben sei. Gemäß diesen Emp-</p>	Siehe Bewertung der Stellungnahme der Firmen Boehringer Ingelheim / Lilly Deutschland GmbH.

fehlungen sei der Stellenwert der Gliptine in der Therapiekaskade allerdings sowohl für die Mono- als auch die Zweifachkombination hinter den Sulfonylharnstoffen einzustufen. Des Weiteren führt der Hersteller aus, dass aufgrund dessen die vom G-BA genannten Sulfonylharnstoffe nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin angesehen werden können. Hinsichtlich der Dreifachtherapie hinterfragt der Hersteller das Argument des G-BA, dass Humaninsulin + Metformin aufgrund der schlechten Steuerbarkeit einer dreifach oralen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen sei. So empfehle beispielsweise die zitierte kanadische Leitlinie nach Versagen der Zweifachkombination mit oralen Antidiabetika eine orale Dreifachkombination, bevor eine Insulintherapie begonnen werden solle.

Der Hersteller stützt seine Argumentation auf die Empfehlungen verschiedener Leitlinien und die Therapiehinweise des G-BA. Die Schlussfolgerungen des Herstellers aus den genannten Empfehlungen sind nach Auffassung des IQWiG nicht nachvollziehbar. Dem IQWiG zufolge enthalten die vom Hersteller genannten deutschen Leitlinien (AKDÄ, DDG) bspw. keine Empfehlungen zur Gabe von Gliptinen – und damit auch nicht zu Sitagliptin – in der Monotherapie. Dies sei gegebenenfalls deshalb der Fall, weil die Gliptine zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Leitlinien in Deutschland noch nicht zur Monotherapie zugelassen gewesen seien. Das Argument, dass gemäß den Leitlinien der Stellenwert der Gliptine hinter den Sulfonylharnstoffen anzusiedeln sei, greife nach Auffassung des IQWiG nicht, obwohl es richtig sei, dass die Therapiehinweise des G-BA die Gliptine in der Therapiekaskade hinter den Sulfonylharnstoffen einstufen. Im Anschluss fährt das IQWiG fort, enthalte der Zulassungsstatus zwar die Voraussetzung, dass eine Metforminunverträglichkeit vorliegen muss (Monotherapie) bzw. Metformin allein nicht ausreicht (Zweifachtherapie), es lägen aber keine Einschränkungen zur Anwendung von Linagliptin in der Zweitlinientherapie vor. Dementsprechend sei es

	<p>nach Auffassung des IQWiG in der Mono- und Zweifachtherapie der gleichen Patienten-gruppe zur Verfügung wie die Sulfonylharnstoffe.</p> <p>Der vfa kann den gesamten Argumentationsstrang nicht nachvollziehen, sind die Angaben in den Fachinformationen bzw. der Zulassung eindeutig hinsichtlich der Zielpopulation. Des Weiteren gelten in der Versorgung unabhängig von ihrer Entstehungsgrundlage immer noch die Therapiehinweise des G-BA, nach welchen die Gliptine eindeutig in der Therapiekaskade hinter den Sulfonylharnstoffen einzustufen sind. Der vfa zeigt sich auch verwundert, dass von den seitens des Herstellers zitierten Leitlinien zur Monotherapie und zur Zweifachkombination nur die beiden deutschen Leitlinien (AKDÄ, DDG) vom IQWiG aufgegriffen werden. Bei evidenzbasierten Leitlinien ist allerdings die Evidenzbasis und die Aktualität eher ausschlaggebend und wie in den klinischen Studien zur Bestimmung von Effektgrößen weniger der nationale Kontext relevant.</p> <p>Berücksichtigung von Vergleichstherapien, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt wurde</p> <p>Der Hersteller merkt an, dass für Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin keine Nutzenbewertungen durch den G-BA vorlägen. Die Sulfonylharnstoffe seien daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Linagliptin anzusehen. Für die DPP-4-Inhibitoren sei der Nutzen dagegen in den Therapiehinweisen festgestellt worden.</p> <p>Zunächst sei nach Auffassung des IQWiG zu konstatieren, dass bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bevorzugt solche Therapien gewählt werden sollen, deren Nutzen bereits durch den G-BA festgestellt worden sei. Dies sei nach Auffassung des IQWiG jedoch nicht als zwingende Voraussetzung für die Festlegung anzusehen.</p>	
--	--	--

	<p>Dieser Argumentation kann nach Auffassung des vfa nicht gefolgt werden, da sich durch eine selektive Anwendung der in Kapitel 5 unter § 6 der Verfahrensordnung des G-BA genannten Kriterien eine für Hersteller kaum tragbare Volatilität des Entscheidungsträgers mit entsprechender Rechts- und Planungsunsicherheit ergeben würde. Das zitierte Kriterium lautet genau: Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. Eine Nutzenbewertung des G-BA zu Sulfonylharnstoffen liegt jedoch eindeutig nicht vor.</p>	
vfa	<p>2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung</p> <p>Suche nach Studien für indirekte Vergleiche</p> <p>In diesem Abschnitt kommentiert das IQWiG: „Der pU hat die Möglichkeit, nach Studien für indirekte Vergleiche zu suchen, wenn keine direkten Vergleichsstudien mit Linagliptin vorliegen oder diese keine Aussage über den Zusatznutzen von Linagliptin zulassen. Im vorliegenden Dossier hat der pU mittels bibliografischer Literaturrecherche und Suche in Studienregistern nach Studien für indirekte Vergleiche mit dem Wirkstoff Sitagliptin gesucht. Die Suche nach Sitagliptin ist jedoch nicht dazu geeignet, Studien mit der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe, Insulin) zu identifizieren. Es wurde daher keine weitere Bewertung der vom pU durchgeführten Informationsbeschaffung nach indirekten Vergleichen vorgenommen.“</p> <p>Diese Argumentation ist aus rein logischer Sicht nicht nachvollziehbar. Ge setzt den Fall, der Hersteller wäre in seiner Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich mit Sitagliptin auf solche Studien gestoßen, die Sulonylharnstoffe als gemeinsamen (Brücken-)Komparator anwenden, dann</p>	<p>Die Fragestellung des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 4 war ausschließlich auf einen Vergleich gegen Sitagliptin ausgerichtet. Die Anforderungen gemäß VerfO für eine Bewertung gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erfüllt.</p>

	wären durchaus Studien mit Linagliptin vs. Sulfonylharnstoffen sowie Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoffen insofern diese existieren, für einen indirekten Vergleich relevant und auffindbar. Diese Studien würden dann die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie als Komparator enthalten. Somit ist die Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich mit Sitagliptin durchaus auch dazu geeignet, Studien mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin als Komparatoren im direkten Vergleich zu Linagliptin aufzufinden.	
vfa	<p>3.1.3 Therapeutischer Bedarf</p> <p>Das IQWiG merkt unter diesem Punkt an: „Der pU beschreibt den therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung. Hierbei führt der pU aus, dass das zu bewertende Arzneimittel im Vergleich zu anderen DPP-4-Inhibitoren auch an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ohne Dosisanpassung verabreicht werden kann. Jedoch ist dieser Bedarf nur in der Monotherapie vorhanden, da Linagliptin ansonsten mit Metformin, welches bei Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist, gegeben wird.“</p> <p>Dieser Argumentation kann nach Auffassung des vfa aus rein methodischen Gründen nicht gefolgt werden, da selbst bei Kontraindikation einer kombinierten Einnahme mit Metformin aufgrund einer Nierenfunktionsstörung durchaus ein therapeutischer Bedarf nach einer Kombinationstherapie mit Metformin existieren könnte, für welche diese Kontraindikation nicht mehr gilt.</p>	Bei der Ermittlung des therapeutischen Bedarfes ist die Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels zu berücksichtigen. Diese gibt die Kombination mit Metformin in der Kombinationstherapie vor.
vfa	<p>3.1.4 Prävalenz und Inzidenz</p> <p>Das IQWiG merkt an: „Der pU verwendet als Grundlage für die Angaben zur Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland die Datenbank</p>	Siehe Bewertung der Stellungnahme der Firmen Boehringer Ingelheim / Lilly Deutschland

	<p>„Disease Analyzer“ des kommerziellen Anbieters IMS Health. Als Ausgangsgröße für die Berechnung dienen alle Patienten in der Datenbank, welche nur orale Antidiabetika und keine weiteren Arzneimittel erhalten. Die Datenbank selbst, welche auf einer Stichprobe beruht, wurde einer allgemeinen Kreuzvalidierung mit konkurrierenden Datenbanken unterzogen und beansprucht Repräsentativität für die deutsche Gesamtbevölkerung. Jedoch wird die vorhandene statistische Unsicherheit in den Daten weder ausgewiesen noch diskutiert.“</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist die Problematik der Epidemiologie des DMT2 in Deutschland hinlänglich bekannt. Da der Hersteller auf Daten eines kommerziellen Anbieters angewiesen ist, kann er für diese Angaben nicht über das Ausmaß an Datenqualität, das der Datenanbieter zur Verfügung stellt, haftbar gemacht werden. Sollten dem G-BA oder dem IQWiG qualitativ hochwertigere Auswertung vorliegen, stünde einer Verwertung dieser Daten nichts entgegen. Letztlich sei an den § 303e SGB V Datenverarbeitung und -nutzung erinnert, der die potenziellen Nutzer (u. a. G-BA & IQWiG) der bei der Datenaufbereitungsstelle gespeicherten Daten nennt. Insofern diese im Sozialgesetzbuch V genannten Leistungsdaten nicht verwertet werden können und keine aktuellen Daten zur Epidemiologie des betrachteten Krankheitsbildes vom RKI oder im Rahmen der Gesundheitsberichts-erstattung vorliegen, sind alle an dem Verfahren der frühen Nutzenbewertung beteiligten Akteure auf Daten von kommerziellen Anbietern angewiesen.</p>	GmbH.
--	---	-------

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Anmerkung: keine	

D. Anlagen

1. **Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**
2. **Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des G-BA

hier: Wirkstoff Linagliptin

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 7. Februar 2012
von 9.08 Uhr bis 10.32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim International GmbH:**

Herr Dr. Pfannkuche
Herr Dr. von Eynatten
Herr Dr. Roth
Frau Dr. Schreeb

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Berlin-Chemie AG, Menarini Group:**

Herr Dr. Limberg
Frau Eicke

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken
Frau Lietz

Angemeldete Teilnehmer für das **Institut für klinische Forschung und Entwicklung:**

Herr Prof. Dr. Forst

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

Herr Prof. Dr. Nickelsen
Frau Prof. Dr. Kretschmer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dr. Krobot
Herr Dr. Hennig

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

Herr Dr. Klatt
Herr Wasmuth

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

Frau Schäfer
Herr Novakovic

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Throm
Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung zu TOP 16.1: 9.08 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Meine sehr geehrten Damen und Herren, wir begrüßen Sie herzlich zu unserer mündlichen Anhörung zu Linagliptin.

Ich will zunächst feststellen, wer hier heute anwesend ist: für die Firma Boehringer Ingelheim Herr Dr. Pfannkuche, Herr Dr. von Eynatten, Herr Dr. Roth und Frau Dr. Schreeb, für Berlin-Chemie Herr Dr. Limberg und Frau Eike, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Frau Lietz, für das Institut für klinische Forschung und Entwicklung Herr Professor Forst, für Lilly Deutschland Herr Professor Nickelsen und Frau Professor Kretschmer, für MSD Sharp & Dohme Herr Dr. Krobot und Herr Dr. Hennig, für Novartis Herr Dr. Klatt und Herr Wasmuth, für Sanofi-Aventis Frau Schäfer und Herr Novakovic und für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Throm und Herr Dr. Dintsios. Damit sind wir komplett. Herr Professor Fritsche für die Deutsche Diabetes Gesellschaft hat abgesagt.

Wir haben Ihnen einen Ablaufplan zukommen lassen. Bei diesen Anhörungen halten wir uns gerne an eine solche Gliederung; denn wir wollen niemandem zumuten, zu allem umfassend Stellung zu nehmen und anschließend wiederum über alles umfassend zu diskutieren. Darum rufen wir die Punkte einzeln auf und Sie können dann zu den einzelnen Punkten Stellung nehmen. Sind Sie mit einem solchen Vorgehen einverstanden? – Das ist der Fall.

Dann rufe ich Punkt 1 auf:

Allgemeine Aspekte

Wir haben hier insofern eine Besonderheit, dass die Firma, die das neue Produkt eingereicht hat, von der Vergleichstherapie, die der Unterausschuss empfohlen hat, abgewichen ist und stattdessen an ihrer eigenen Vorstellung zur Vergleichstherapie festgehalten hat. Das hat dazu geführt, dass vonseiten des IQWiG für die Vergleichstherapie, die Sie vorgeschlagen haben, kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte. Die von uns vorgegebene Vergleichstherapie ist, weil Sie sie nicht ausgefüllt haben, quasi nicht zur Anwendung gekommen, sodass im Endergebnis kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte. Vielleicht könnten Sie schon bei Ihren allgemeinen Bemerkungen auf diesen Sachverhalt eingehen, ausführlich dann aber bei Punkt 2 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ich gebe zunächst dem Vertreter der Firma Boehringer das Wort. – Bitte schön, Herr Pfannkuche.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim):

Zunächst einmal herzlichen Dank, Herr Hess, für Ihre freundliche Einleitung und die einführenden Worte. – Sehr geehrte Damen und Herren! Wir wollen hier nicht die Stellungnahme replizieren, sondern einige Punkte exemplarisch herausheben, die im Kontext der frühen Nutzenbewertung von Linagliptin aus unserer Sicht besonders wichtig sind.

Bevor ich damit allerdings beginne, möchte ich noch einige einleitende Worte zu dem von uns gewählten Vorgehen verlieren. Ich denke, das ist wichtig, um Ihnen ein nachvollziehbares Bild zu ermöglichen. Das Familienunternehmen Boehringer Ingelheim mit Sitz in Ingelheim sieht es als sein Ziel an, langfristig, verantwortungsvoll und wertorientiert zu handeln. Ein Kerngebiet ist dabei für uns die Erforschung, Entwicklung und Herstellung von neuen und innovativen Medikamenten. Mit dem Indikationsgebiet Diabetes mellitus haben wir ein neues Forschungsfeld betreten, auf dem wir auch langfristig aktiv sein wollen, da hier auch nach jahrelanger Arbeit nach wie vor große Versorgungsdefizite vorliegen, wie beispielsweise auch der Diabetesatlas immer wieder gezeigt hat.

In Deutschland haben rund 6,8 Millionen Menschen Diabetes mellitus Typ 2, von denen 67 Prozent ein erhöhtes Risiko für eine abnehmende Nierenfunktion haben. Eine gute Blutzuckereinstellung unabhängig vom Grad der Nieren- und Leberfunktion ist eine therapeutische Lücke. Diese versuchen wir mit Linagliptin zu schließen, da Linagliptin eben auch bei Patienten mit Nieren- und Leberproblemen eingesetzt werden kann. Linagliptin ist der einzige DPP-4-Inhibitor, der ohne Dosisanpassung gegeben werden kann.

Doch um langfristig diese innovativen Medikamente einführen zu können, bedarf es Planungssicherheit. Grundlage hierfür sind klare Prozesse, wie wir sie in der Zulassung haben. In der frühen Nutzenbewertung ist vieles noch in einem lernenden Stadium. Gerade in dieser Unsicherheit tragen wir allerdings auch Verantwortung, sowohl gegenüber den Patienten als auch gegenüber unseren Mitarbeitern. Deswegen haben wir uns entschieden, den Weg zu gehen, den wir gegangen sind, bis wir mehr Transparenz bezüglich des Ausgangs des AMNOG-Verfahrens haben.

Wir wollen nicht missverstanden werden: Wir sind für die frühe Nutzenbewertung. Wir stehen ihr grundsätzlich positiv gegenüber. Das zeigt sich auch daran, dass wir uns diesem Verfahren gestellt haben. Wir haben großes Vertrauen in Linagliptin und sind davon überzeugt, dass sich in einem ergebnisoffenen Verfahren die Vorteile, die wir später noch einmal darlegen werden, zeigen werden.

Wir haben unser Frühbewertungsdossier frist- und formgerecht eingereicht, was auch die formale

Prüfung des G-BA bestätigt hat. Als wir jedoch am 2. Januar die Dossierbewertung des IQWiG gesehen haben, waren wir – das will ich auch nicht verhehlen – sehr enttäuscht, da wir unseres Erachtens ein umfangreiches und qualitativ gutes Frühbewertungsdossier eingereicht haben. Dieses wurde jedoch, wie Sie, Herr Hess, schon angemerkt haben, wegen der Wahl einer anderen Vergleichstherapie nicht bewertet. Es ist bislang keine datenbasierte, medizinische Bewertung erfolgt, sodass ein Rückschluss auf den Stellenwert und die Wirksamkeit von Linagliptin hier noch nicht möglich ist. Für uns war das sehr enttäuschend, da anhand des vorgelegten Dossiers die Einschätzung des Nutzens gegenüber beiden in der Diskussion befindlichen Vergleichstherapien möglich gewesen wäre. Das Dossier enthielt die hierfür jeweils erforderlichen Daten.

Das IQWiG ist unserer Ansicht nach nicht berechtigt gewesen, den Inhalt des Dossiers mit dem Argument zu verwerfen, wir seien hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie von der Festlegung des G-BA abgewichen. Bislang wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht rechtsverbindlich festgelegt. Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist Aufgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses. In einem ergebnisoffenen Verfahren und innerhalb eines lernenden Systems sollte eine vollständige Prüfung des eingereichten Dossiers unter Berücksichtigung der entsprechenden Stellungnahme erfolgen.

Kommen wir nun zu den beiden zentralen Fragen der Bewertung des Zusatznutzens: zum einen zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie und zum anderen zum Ausmaß und zur Bedeutung des Zusatznutzens.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wollen Sie das schon jetzt vortragen?

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim):

Wenn Sie erlauben, Herr Dr. Hess, würde ich jetzt ganz kurz darauf eingehen wollen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja. – Dann rufe ich jetzt Punkt 2 auf:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Monotherapie
- Zweifachtherapie
- Dreifachtherapie

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim):

Beginnen möchte ich mit der Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Hier würde es sich unseres Erachtens sicherlich lohnen, in die gesetzlichen Grundlagen – das SGB V, die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung oder, nachgelagert, die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses – hineinzuschauen. In allen verfahrensbil-

denden Texten findet sich die Aussage, dass die Vergleichstherapie regelhaft nach den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin zu bestimmen ist. Doch was sind die Standards der evidenzbasierten Medizin? Wie werden sie abgebildet?

Zum einen sind hier sicherlich klinische Studien zu nennen. An dieser Stelle möchte ich anmerken, dass sowohl für die Zulassung von Linagliptin wie auch für die Zulassung von Sitagliptin ein umfangreiches klinisches Studienprogramm vorgelegt worden ist, welches nach den aktuellen Standards der klinischen Forschung durchgeführt wurde.

Zum anderen haben wir die Sulfonylharnstoffe, deren Zulassung vor Jahrzehnten erfolgte und deren Zulassungsstudien nicht den heutigen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen. Selbst große und immer wieder zitierte Studien wie die UKPD-Studie weisen selbst nach Aussage des IQWiG ein hohes Verzerrungspotenzial auf, sodass ein methodisch adäquater Vergleich nicht sachgerecht scheint.

An dieser Stelle möchten wir nicht verstecken, dass wir nach der Analyse der Dossierbewertung nach wie vor nicht nachvollziehen können, welche Evidenzbasis denn für die Sulfonylharnstoffe vorliegen soll. Das IQWiG erwähnt in seinem Bericht zwar noch andere Studien neben der UKPD-Studie, führt hierfür aber keine Quellen an.

Neben den klinischen Studien werden die Standards der evidenzbasierten Medizin sicherlich auch über Leitlinien, Therapiehinweise oder DMPs abgebildet, die für sich in Anspruch nehmen, nach eben diesen Kriterien erstellt worden zu sein. Wenn ich mir die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin oder die Entwurfsfassung für die DPP-4-Inhibitoren als Klasse oder die entsprechenden DMPs anschau, entdecke ich hier eine Therapiekaskade: Als First-Line-Medikament wird Metformin genannt, als Second-Line-Medikament Sulfonylharnstoffe, und als Third-Line-Medikamente werden Insulin und andere orale Antidiabetika angeführt. Wenn diese, zum Teil vom G-BA selbst erarbeiteten Empfehlungen eine klare Rangfolge wiedergeben, warum soll dann ein Third-Line-Medikament mit einem Second-Line-Medikament verglichen werden?

Neben dem Aspekt der Vergleichstherapie hatte ich zuvor auf einen zweiten Aspekt hingewiesen: das Ausmaß und die Bedeutung des Zusatznutzens. Gegenüber der von uns gewählten Vergleichstherapie Sitagliptin haben wir dies im Dossier dargelegt.

Wir haben uns im Dossier gedanklich auch auf die von Ihnen empfohlene Vergleichstherapie eingelassen. So kann ich hier feststellen, dass wir auch im Hinblick auf diese Vergleichstherapie einen Zusatznutzen nachweisen können – auch wenn wir nach wie vor die Vergleichstherapie, die wir gewählt

haben, für die richtige halten. Die Daten für beide Vergleichstherapien sind im Dossier hinterlegt worden. Wir haben die Daten für die Sulfonylharnstoffe allerdings nicht in Modul 4 untergebracht, da es in Modul 4 um die Ausgangsfrage geht, bei der wir uns für Sitagliptin entschieden haben; entsprechend haben wir die Literaturrecherche und die Einschlusskriterien, die hierfür notwendig sind, aufgesetzt. Es war also nicht möglich, die Daten für die Sulfonylharnstoffe in Modul 4 zu hinterlegen. Ein zweites Modul 4 zu formulieren, war ebenfalls nicht möglich. Aufgrund der Struktur des Templates mussten wir einen anderen Weg finden. Wir haben die Daten in Modul 3 integriert, aber alle Studienberichte – das ist wichtig – auch in Modul 5 oder mit Modul 5 übermittelt.

Die Zulassungsstudie 1218.20, die wir angeführt haben, wurde hinsichtlich ihres Designs als gegen Sulfonylharnstoffe direkt vergleichende Studie aufgesetzt. Sie erfüllt die Kriterien, die von der pharmazeutischen Industrie häufig verlangt worden sind: direkt vergleichende Studie, adäquates Design, ausreichende Studiendauer.

Unter den DPP-4-Inhibitoren ist Linagliptin der einzige Vertreter, der bereits zur Zulassung solch eine lange und große Studie vorweisen kann. Um Ihnen hier ein kleines Gefühl für diese Studie zu geben, vielleicht ganz kurz Folgendes – Herr Dr. von Eynatten wird später noch weiter darauf eingehen –: Die 1218.20-Studie ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid über 104 Wochen. Die eingeschlossene Patientenpopulation bestand aus Typ-2-Diabetikern, die zuvor mit einer Monotherapie mit Metformin oder einer Kombination aus Metformin und einem anderen oralen Antidiabetikum behandelt wurden. In der Linagliptin-Gruppe waren 776 Patienten, in der Glimepirid-Gruppe 775 Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation einnahmen. Basierend auf einer vordefinierten Nichtunterlegenheitsgrenze konnte die Nichtunterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid gezeigt werden. In den Endpunkten „Hypoglykämierisiko“, „Gewichtszunahme“ und „kardiovaskuläres Risiko“ – ich denke, das ist an dieser Stelle ein ganz wichtiger Punkt – konnte eine signifikante Überlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid gezeigt werden.

Linagliptin ist damit – mit Ausnahme von Metformin – das einzige Medikament, dessen Fachinformation eine Aussage zum kardiovaskulären Risiko enthält, daneben aber keine Dosisanpassung bei Patienten mit Niereninsuffizienz erfordert.

An dieser Stelle könnte sicherlich angeführt werden: Wenn in der Zulassungsstudie der Vergleich gegenüber einem Sulfonylharnstoff durchgeführt

wurde, warum werden Sulfonylharnstoffe dann nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der frühen Nutzenbewertung akzeptiert? Dies ist Folge der unterschiedlichen Anforderungen im Arzneimittel- und Sozialrecht. Auf der einen Seite wird die Sicherheit und Wirksamkeit überprüft, auf der anderen Seite wird der Erstattungsfähigkeit und dem Nutzen/Zusatznutzen in der Praxis nachgegangen.

Für die Mono- und für die Dreifachtherapie können wir aufgrund des frühen Zeitpunktes der Bewertung keine direkt vergleichenden Studien vorlegen. Aufgrund eines Mangels an adäquaten Vergleichsstudien war auch ein indirekter Vergleich weder für die Mono- noch für die Dreifachtherapie möglich, sodass der Vergleich mit den vom G-BA vorgeschlagenen Vergleichstherapien aus unserer Sicht nicht durchgeführt werden konnte.

Nach diesen einführenden Worten möchte ich jetzt zum Ende kommen und vielleicht noch Folgendes sagen: Wir sind uns bewusst, dass der G-BA mit der vor ihm liegenden Aufgabe eine große Verantwortung übernimmt. Dies ist sicherlich kein einfaches Unterfangen, keine einfache Aufgabe. Letztendlich wünschen wir uns aber eines: dass man bei der Bewertung offen miteinander umgeht und das Wort „lernendes System“ gemeinsam mit Leben erfüllt. Wir verstehen den heutigen Tag als Teil des Bewertungsverfahrens und hoffen, dass so manche Diskussion aus der Vergangenheit zu Antidiabetika nicht nachhallt, wenn die endgültige Einordnung des Arzneimittels hinsichtlich des Zusatznutzens vorgenommen wird.

Neben mir haben wir mit Herrn Professor Dr. Nickelsen und mit Herrn Dr. von Eynatten zwei ausgewiesene Diabetesexperten und einen Experten für das Linagliptin-Studienprogramm dabei, mit Frau Professor Dr. Kretschmer und Frau Dr. Schreeb zwei Fachleute für das Dossier zur frühen Nutzenbewertung und mit Herrn Dr. Roth einen Experten für rechtliche Fragestellungen.

An dieser Stelle danke ich Ihnen, meine Damen und Herren, für die Aufmerksamkeit und bitte Sie, Herr Hess, weiter durch die Agenda zu führen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich möchte festhalten: Die Anhörung ist Teil des Bewertungsverfahrens; auch das bedarf keines Hinweises.

Als Nächstes würde ich die Vertreter der Firma Lilly bitten – oder schließen Sie sich dem an?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland):

Wir schließen uns dem an. Die Stellungnahme ist sowieso eine gemeinsame Stellungnahme.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. – Wer möchte sich jetzt noch einleitend äußern zu den allgemeinen Aspekten und, da Herr Pfannkuche schon zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Stellung genommen hat, auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie? – Herr Wasmuth.

Herr Wasmuth (Novartis Pharma):

Novartis geht davon aus, dass man in dem Falle, dass hier kein Zusatznutzen festgestellt wird, eine Festbetragsgruppe bilden könnte – entsprechende Substanzen gibt es – und aus unserer Sicht auch müsste. Darauf wollte ich kurz hinweisen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Herr Professor Nickelsen.

Herr Prof. Dr. Nickelsen (Lilly Deutschland):

Meine Damen und Herren, ich wollte ergänzend zu der Einleitung von Herrn Pfannkuche aus medizinischer Sicht auf den Aspekt „Wahl der Vergleichstherapie“ vertiefend eingehen. Gemeinsam mit dem Hersteller sind wir der Empfehlung des G-BA, als Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe zu nehmen, aus mehreren Gründen nicht gefolgt.

Ein medizinischer Grund dafür, dass wir uns für Sitagliptin entschieden haben, ist, dass Sitagliptin zur gleichen pharmakologischen Familie wie Linagliptin gehört und die gleiche Stellung in der Therapiekaskade hat.

Es gab aber – das klang schon an – noch einen ganz anderen wichtigen Grund: den Mangel an geeigneten Studiendaten. Es ist gar nicht einfach, Daten zu finden, die einen validen Vergleich zwischen Sulfonylharnstoffen und Linagliptin ermöglichen. Es gibt nur eine einzige direkt vergleichende Studie; das ist die bereits erwähnte 1218.20-Studie.

Für die Monotherapie hat der G-BA als Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff vorgeschlagen, für die Tripeltherapie Metformin und Insulin als Kombination. Auf beiden Sektoren gibt es keine direkt vergleichenden Studien.

Bei den Studien, die für einen indirekten Vergleich geeignet sind, ist die Lage ebenfalls sehr schwierig. Ich will das nur an einem Beispiel illustrieren: Bei der Monotherapie hat die initial durchgeführte Literatursuche zu diesem Thema zunächst einmal etwa 1.200 Publikationen ergeben. Wenn man das dann durchdekliniert und schaut, wo die Patientenkollektive vergleichbar sind, wo die Mindestdauer hinreichend ist, welche davon placebokontrolliert sind, welche RCTs sind usw. usw., bleibt sehr schnell kaum etwas übrig. Das ging uns schon beim Vergleich von Linagliptin gegen Sitagliptin so. Von diesen 1.200 Literaturstellen blieben zum Schluss gerade einmal vier Studien übrig, die man für einen solchen indirekten Vergleich heranziehen konnte.

Wir befinden uns dabei übrigens in guter Gesellschaft; denn ähnliche Erfahrungen hat schon vor Jahren auch das IQWiG gemacht. Ich erinnere mich sehr gut an die Zeit, als das IQWiG die kurzwirksamen Insulinanaloge im Vergleich gegen kurzwirksames Normalinsulin bewertete. Bei der initialen Literaturrecherche fand man über 1.000 Treffer, von denen zum Schluss auch nur fünf Studien für einen Vergleich übrig blieben. Es ist, glaube ich, ein allgemeines Phänomen, dass sich die Anzahl der für einen Vergleich geeigneten Studien, sobald man sich die Dinge genau anschaut, stark reduziert.

Es mag überraschen, dass das auch bei Sulfonylharnstoffen so sein soll. Aber da ist die Situation nicht nur vergleichbar schlecht, sondern, wie Herr Pfannkuche schon sagte, sogar noch schlimmer: Viele der Studien sind alt, wurden in den 70er-/80er-Jahren geplant. Diese Studien entsprechen nicht den heutigen Standards und eignen sich damit noch viel weniger für einen Vergleich.

Bei der Suche nach Studien für die Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen blieben 39 Studien übrig. Davon waren gerade einmal 17 placebokontrolliert. Nach Anlegen der üblichen Kriterien, die auch das IQWiG verwendet und die auch im Dossier zur frühen Nutzenbewertung genannt sind, blieb keine einzige übrig, die zu einem indirekten Vergleich herangezogen werden könnte.

Bei der Tripeltherapie war es ähnlich. Hinzu kam die Schwierigkeit, dass wir nach der Empfehlung des G-BA eine Dreifachkombination, nämlich Linagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff, gegen eine Zweifachkombination aus Metformin plus Insulin hätten vergleichen müssen. Da hätten zunächst einmal zwei verschiedene Patientenkollektive von der Vorbehandlung her künstlich gleichgemacht werden müssen. In der Zulassungsstudie für Linagliptin waren die Patienten bereits mit Sulfonylharnstoffen und Metformin vorbehandelt und bekamen anschließend randomisiert und verblindet Linagliptin oder Placebo hinzu. Um gegen die Kombination von Metformin und Insulin vergleichen zu können, hätte man eine Studie finden müssen, bei der ebenfalls mit Sulfonylharnstoff und Metformin vorbehandelte Patienten eingeschlossen werden, bei denen man dann den Sulfonylharnstoff absetzt und sie stattdessen randomisiert auf Insulin oder Placebo zusätzlich zu Metformin setzt. Eine solche Studie war in der Literatur schlicht nicht auffindbar. Daher sind wir mit beiden Vergleichen schlicht und einfach überfordert.

Die einzige glückliche Situation ist, wie bereits angesprochen, dass wir für die Zweifachkombination eine direkt vergleichende Studie von hinreichender Dauer und hinreichender Größe – mit über 1.500 Patienten – haben. Da könnte man wirklich von einer hohen Datenqualität und -reliabilität sprechen.

Es ist sicherlich nicht die Regel – das muss man den Kollegen von Boehringer Ingelheim International anerkennend anrechnen –, dass eine Studie von dieser Größe und dieser Dauer mit solchen Endpunkten schon zum Zeitpunkt der Zulassung eines Präparates vorliegt. Das ist, zumindest in der Diabetologie, keineswegs selbstverständlich, sondern, wie Herr Pfannkuche schon sagte, eher die Ausnahme: Deswegen finden wir es doppelt bedauerlich, dass die 1218.20-Studie in der bisherigen Bewertung durch das IQWiG überhaupt nicht gewürdigt worden ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke, Herr Professor Nickelsen. – Herr Professor Forst.

Herr Prof. Dr. Forst (Institut für klinische Forschung und Entwicklung):

Herr Hess, ich reibe mich ein bisschen an der Begründung für die Wahl der Vergleichstherapie. Sowohl im Beratungsgespräch beim G-BA als auch im Bericht des IQWiG wurde als Begründung immer wieder angeführt, dass sowohl die Sulfonylharnstoff- als auch die Insulintherapie einen belegten Zusatznutzen hätten. Das kann ich nicht nachvollziehen.

Auch die UKPD-Studie hat keinerlei Zusatznutzen einer Sulfonylharnstofftherapie belegen können. Bei aller methodischen Kritik muss man sagen: Die Unteranalyse hat für Sulfonylharnstoffe keinen Vorteil zeigen können. Im Gegenteil, für die Therapie mit einer Kombination von Sulfonylharnstoff und Metformin hat die UKPD-Studie sogar eine erhöhte Mortalität ergeben, und Sulfonylharnstoff plus Metformin bekommt das Gros der Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden.

In der Literatur habe ich keine einzige Studie finden können, die einen positiven Zusatznutzen der Sulfonylharnstofftherapie belegt. Es gibt einige Studien, die keinen Effekt gezeigt haben. Es gibt andere, viel mehr Studien zu Sulfonylharnstoffen, die kardiovaskulär sogar auf eine Gefahr hinweisen – auch im Hinblick auf die Gesamtmortalität –, sodass es mir sehr schwer fällt, einen positiven Zusatznutzen der Sulfonylharnstofftherapie zu erkennen.

Gleiches gilt für die Insulintherapie. Auch für die Insulintherapie wurde meines Wissens bisher keine einzige Studie vorgelegt, die über die Blutzuckersenkung hinaus einen positiven Zusatznutzen von Insulin belegte. Es gibt sogar epidemiologische Daten, Metaanalysen, die eher auf das Gegenteil hinweisen.

Ein Argument, das in den IQWiG-Bericht aufgenommen wurde, ist die These, dass die Dreifachtherapie mit Insulin besser steuerbar sei bzw. eine orale Dreifachtherapie schlechter steuerbar sei. Auch für diese These gibt es keine Daten. Diese These wur-

de aus der ACCORD-Studie und aus der ADVANCE-Studie abgeleitet. Belegt ist diese These durch nichts. Es gibt eine Metaanalyse aus dem letzten Jahr, bei der man dieser Frage nachgegangen ist. Die Metaanalyse hat gezeigt, dass – bei gleicher Blutzuckereinstellung – die Insulintherapie im Vergleich zur oralen Dreifachtherapie ein vermehrtes Risiko für Hypoglykämien und vermehrt Gewichtszunahme sowie stärkere Gewichtszunahmen zur Folge hat. Auch hier gibt es also überhaupt keinen Hinweis dafür, dass die Insulintherapie einen Zusatznutzen hätte. An diesem Punkt tue ich mich einfach schwer. Das will ich hier zur Kenntnis geben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Sagen Sie mir als Laie bitte noch: Gegenüber wem hat es keinen Zusatznutzen: gegenüber Placebo oder Sulfonylharnstoff?

Herr Prof. Dr. Forst (Institut für klinische Forschung und Entwicklung):

Die Dreifachkombination hat gegenüber einer Kombination mit Insulin keinen Zusatznutzen gezeigt. Meines Wissens haben alle Sulfonylharnstofftherapien weder gegenüber Placebo noch gegenüber aktiven Vergleichstherapien jemals einen Zusatznutzen zeigen können.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Ich bitte um weitere Wortmeldungen zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“. – Herr Wasmuth.

Herr Wasmuth (Novartis):

Ich möchte noch einmal auf die Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingehen. Ein Punkt sind sicherlich die Standards der evidenzbasierten Medizin. Ich möchte allerdings auf den Punkt „Zulassung“ hinweisen. Ein Parameter ist natürlich: Es muss zugelassen sein. Es ist sicherlich unstrittig, dass es an sich zugelassen ist.

Es gibt allerdings zwei Gegenanzeigen – darauf möchte ich Sie an dieser Stelle hinweisen –, die bei der Vergleichstherapie typischerweise in den Fachinformationen zu finden sind, nämlich schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen. Aus unserer Sicht ist das ein Argument, das die Sulfonylharnstoffe als Vergleichstherapie ungeeignet erscheinen lässt. Wir bitten Sie, das zu berücksichtigen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Ich gehe zu Punkt 3 über:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- Monotherapie
- Zweifachtherapie
- Dreifachtherapie

Hierzu gibt es in der Bewertung überhaupt keine Aussage außer der schon erörterten, nämlich dass es aus Sicht des IQWiG keinen belegten Zusatznutzen gibt. Bitte tragen Sie uns aus Ihrer Sicht etwas über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens vor. – Herr Pfannkuche, bitte.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim):

Ausmaß und Grad des Zusatznutzens der von uns gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sitagliptin haben wir im Dossier dargelegt, was bislang jedoch nicht bewertet worden ist. Diese Daten liegen also vor. Zu der von Ihnen gewählten Vergleichstherapie wird Herr Dr. von Eynatten etwas vortragen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Müller, Sie haben vorab noch eine Nachfrage dazu?

Herr Müller:

Sie haben das jetzt im Plädoyer nicht noch einmal ausgeführt. Ist das korrekt, dass Sie gegenüber Sitagliptin keinen Zusatznutzen haben?

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim):

Genau so haben wir es im Dossier dargelegt. Das liegt Ihnen auch schriftlich vor.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Jetzt bitte Herr von Eynatten.

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim):

Vielen Dank, Herr Dr. Hess. – Ich kann vielleicht kurz auf unsere Dot-20-Studie eingehen, eine direkte Vergleichsstudie zwischen Linagliptin und Glimepirid, einem Vertreter der Sulfonylharnstoffe.

Die Studie war randomisiert, doppelblind, kontrolliert aufgesetzt, multinational. 75 Prozent der Patienten wurden in Europa rekrutiert, ein Drittel der Gesamtpopulation sogar hier in Deutschland. Wir haben insgesamt 1.556 Patienten eingeschlossen. Die Patienten wurden für den Zeitraum von zwei Jahren vor dem Hintergrund einer bestehenden Metformin-Therapie zusätzlich mit Linagliptin und Glimepirid therapiert. Das Linagliptin blieb natürlich stabil; es gibt nur eine Dosis. Das Glimepirid durfte in den ersten zwölf Wochen bis zu einer Dosis von 4 Milligramm auftitriert werden und sollte danach stabil gehalten werden. Der prädefinierte primäre Endpunkt war eine Nichtunterlegenheit sowohl nach einem Jahr als auch nach zwei Jahren. Also: Zwei gleichberechtigte primäre Endpunkte der Nichtunterlegenheit aufgrund eines vordefinierten Therapieunterschiedes.

Ganz wichtig ist, dass wir diese Dot-20-Studie nicht nur als Effektivitätsstudie, sondern zusätzlich als geplante Sicherheitsstudie aufgesetzt haben. Das heißt: Nachdem die Studie Ende 2007 geplant

wurde, gab es Mitte 2008 ein Amendment, eine Protokollerweiterung, eine Vergrößerung der Studie mit dem Ziel, in dieser Studie explizit auch die Sicherheit mittesten zu können, also eine statistische Power, eine statistische prädefinierte Testung durchzuführen. Diese Sicherheitsaspekte waren das Auftreten einer Unterzuckerung nach Protokoll gegebenen Definitionen und die Veränderungen des Gewichts. Ebenfalls vorab haben wir festgelegt, dass wir im Rahmen dieser Studie nach zwei Jahren eine Analyse bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte durchführen wollen. Natürlich bestand für die kardiovaskulären Endpunkte die Limitierung, dass die Studie dafür nicht die notwendige Power hatte.

Am Ende, also nach diesen zwei Jahren, haben wir die Nichtunterlegenheitsgrenze erfüllt. Das heißt: 97,5 Prozent aller Patienten, die mit Linagliptin behandelt worden waren, blieben in einem unterschiedlichen HbA1c-Ausmaß, das unter 0,3 lag. Nur 2,5 Prozent der Patienten hatten einen größeren Unterschied zu Glimepirid im HbA1c über 0,3. Auch in Bezug auf die Sicherheit konnten wir nachweisen, dass mit Glimepirid signifikant häufiger Nebenwirkungen auftraten, nämlich 36 Prozent mit Glimepirid gegenüber nur 7 Prozent mit Linagliptin. Außerdem unterschied sich das Gewicht der Patienten nach zwei Jahren um 2,7 Kilogramm: Die Linagliptin-Patienten hatten 1,4 Kilogramm abgenommen, die Glimepirid-Patienten 1,3 Kilogramm zugenommen.

Noch ein ganz wichtiger Punkt, auf den ich eingangs schon eingegangen bin: Kardiovaskuläre Events wurden in dieser Studie nicht nur beobachtet, sie wurden auch adjudiziert. Das heißt, sie wurden einem unabhängigen Expertenkomitee aus drei Neurologen und drei Kardiologen vorgelegt. Diese haben sich die Patientenakten im Detail angeschaut und beurteilt, ob tatsächlich eine schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikation vorlag oder nicht. Dieses Komitee arbeitete natürlich verblindet. Nach Ablauf dieser zwei Jahre haben wir zwölf kardiovaskuläre Events unter Linagliptin und 26 unter Glimepirid beobachtet. Das ist eine relative Risikoreduktion von 54 Prozent. Dieser Unterschied war signifikant. Am eindrucklichsten war dies beim Schlaganfall: Elf Schlaganfälle wurden unter Glimepirid beobachtet, aber nur drei unter Linagliptin. Das war eine Risikoreduktion um 73 Prozent für Patienten mit Linagliptin.

Meinen Ausführungen können Sie entnehmen: Es handelt es sich nicht nur um eine reine Zulassungsstudie, für die Effektivität gefordert worden war, sondern um eine Studie, bei der wir schon frühzeitig, noch im Entwicklungsprogramm, geplant hatten, Sicherheitsaspekte zu adressieren, die über das Geforderte hinausgehen; denn die Sicherheit des Patienten an erste Stelle zu setzen muss, denke ich, das vorrangige Ziel für den Einsatz einer neuen Medikamentengruppe sein. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr von Eynatten. – Ich gebe Ihnen nun die Möglichkeit, Fragen zu stellen. – Frau Schwabe macht den Anfang.

Frau Dr. Schwabe:

Ich habe eine ganze Reihe von Fragen. In Vorbereitung auf diese Anhörung habe ich nachgelesen, was die Europäische Zulassungsbehörde zu dieser Studie sagt. Dabei habe ich festgestellt, dass es einige Punkte gibt, die von dieser Behörde kritisiert werden.

Der erste Kritikpunkt ist, dass die Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,35 Prozent relativ weit ist, aus Sicht der Behörde: zu weit. Das wird dort ganz eindeutig so festgestellt.

Als Zweites wird kritisiert, dass in dieser Studie Glimepirid, also der Sulfonylharnstoff, nicht ausdosiert werden konnte, sodass die meisten Patienten im Verlauf der Studie Dosierungen unter 4 Milligramm erhalten haben. Wenn ich den Bericht richtig verstanden habe – vielleicht können Sie es mir noch genauer sagen –, betrug die durchschnittliche Dosis Glimepirid 3 Milligramm. Zugelassen ist Glimepirid bis zu einer maximalen Tagesdosis von 6 Milligramm.

Dazu kommt, dass der signifikante Unterschied in der Nichtunterlegenheit nur im FAS, dem Full Analysis Set, nachweisbar war, was bei einer Nichtunterlegenheitsstudie allein auch von Statistikern als nicht ausreichend angesehen wird. Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse wird gefordert, dass auch das Per-Protocol-Set eine Signifikanz zeigt. Und das war in dieser Studie leider nicht der Fall. Das obere Konfidenzintervall lag über der Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,35 Prozent.

Insgesamt kommt die Behörde zu dem Schluss, dass diese Studie nicht zeigt, dass Linagliptin gleich wirksam wie Glimepirid ist; vielmehr hat es eine weniger stark blutzuckersenkende Wirksamkeit, und vor diesem Hintergrund sind auch die häufigeren Hypoglykämien unter Glimepirid nur mit Vorsicht zu interpretieren.

Insofern glaube ich, dass Sie diese Studie überbewerten, auch was das kardiovaskuläre Risiko angeht. Es handelt sich ja hier um eine Sicherheitsanalyse und nicht um den Beleg, dass kardiovaskuläre Risiken durch Linagliptin reduziert werden. Auch das wird in der Fachinformation ganz deutlich, in der es lediglich heißt:

Bislang gibt es keine Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Die Anzahl der Ereignisse in den klinischen Studien war jedoch gering, daher können keine verbindlichen Schlussfolgerungen getroffen werden.

Also auch in diesem Punkt wissen wir letztendlich noch nicht, was wirklich kommen wird.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wollen Sie direkt darauf antworten? – Bitte.

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim):

Vielen Dank für die Fragen. Ich werde versuchen, sie der Reihe nach zu beantworten.

Die Frage, ob wir die Nichtunterlegenheit in dieser Studie tatsächlich erfüllt haben, wurde sehr intensiv mit der EMA diskutiert. Wichtig ist, festzuhalten, dass die EMA keinerlei Hinweise gefunden hat, dass das Gegenteil der Fall ist. Die Studie wurde niemals im Rahmen einer bewiesenen Unterlegenheitsstudie diskutiert. Woher kommt diese Diskussion? Um Nichtunterlegenheit zu beweisen, setzt man zunächst eine Grenze fest, bis zu welcher HbA1c-Differenz man einen nichtsignifikanten Therapieunterschied hat und ab welchem Wert ein solcher Unterschied existiert. Wir haben uns zum Zeitpunkt der Studie auf einen Non-Inferiority Margin von 0,35 festgelegt, die EMA hätte gern einen Margin von 0,3 gehabt. Zum Zeitpunkt der Aufsetzung der Studie hatten wir gute Gründe, diese Studie mit dem 0,35-Margin durchzuführen.

Wir haben auch auf dieser 0,35-Marge die Non-Inferiority erreicht. Betrachtet man die Daten genauer, stellt man fest, dass wir auch die Grenze der EMA unterschritten haben. Das 97,5-Konfidenzintervall lag bei 0,29. Das heißt, streng genommen hätten wir auch die Kriterien der EMA erfüllt. Die EMA sagt aber: Formal ist, weil die Non-Inferiority bei einer höheren Grenze festgelegt wurde, aus ihrer Sicht der eindeutige Beweis einer Non-Inferiority nicht erbracht worden. Aus diesem Grund findet sich im Label kein spezifisches Statement bezüglich Non-Inferiority. Es findet sich aber auch nicht das Gegenteil, nämlich dass eine Non-Inferiority nicht vorgelegen hätte.

Sie sind kurz auf die gewählte Dosis von Glimepirid eingegangen. Es stimmt: Die mittlere Dosis lag in dieser Studie bei 3 Milligramm. Nun ist es wichtig, festzustellen, dass Glimepirid zwar bis 6 Milligramm zugelassen ist, dass aber, wie man aus zahlreichen Studien weiß, mit erhöhter Dosis auch die Gefahr von Nebenwirkungen, insbesondere von Hypoglykämie, überproportional zunimmt. Diesem Vorwurf eines Designvorteils, mit einer höheren Dosis von Glimepirid diesen Nachteil ausnutzen zu wollen, wollten wir uns nicht stellen, da die Sicherheit in dieser Studie an erster Stelle stand. Dennoch ist die Dosis von 3 Milligramm Glimepirid, wenn man sich andere Vergleichsstudien mit Glimepirid gerade innerhalb dieser Klasse anschaut, durchaus im höheren Bereich anzusiedeln. In anderen Studien wurden durchaus auch niedrigere Dosen verwendet.

Sie haben die verschiedenen Analysesets erwähnt. Es gibt ein sogenanntes Fast Set und ein Per-Protocol-Set. Dann gibt es noch zwei Untereinheiten: Die fehlenden Daten kann man einfach weiterführen – das ist die sogenannte Last Observation Carried Forward –, oder aber man macht keine Imputierung, sondern nimmt nur die beobachteten Werte. Summa summarum gibt es fünf Sensitivitätsanalysen in der Dot-20-Studie. Eine dieser Sensitivitätsanalysen hat in der Tat den Non-Inferiority Margin nicht erreicht, und zwar das von Ihnen erwähnte Per-Protocol-Set mit Last Observation Carried Forward. In allen anderen Sensitivitätsanalysen, in denen wir unter anderem den Analysen anderer, vorheriger DPP-4-Inhibitorstudien gegen Sulfonylharnstoffen gefolgt sind, war der Unterschied im Gegenteil sogar wesentlich geringer. In der Gruppe der Patienten zum Beispiel, die On-Treatment zwei Jahre behandelt wurden und keinerlei andere Medikationen bekommen haben, betrug der Treatment-Unterschied sogar nur 0,08 im HbA1c. Das sind sehr spezifische statistische Diskussionen. Aber in einem Punkt gebe ich Ihnen recht: Eine der Sensitivitätsanalysen hat das nicht gezeigt, drei andere hingegen haben es eindrücklich bestätigt.

Zu Ihrer Frage nach dem kardiovaskulären Risiko: Uns liegt es natürlich fern, hier einen kardiovaskulären bewiesenen Zusatznutzen zu bestätigen. Im Gegenteil, diese Studie hat eine Beobachtung generiert, die darauf hindeutet, dass Linagliptin mit keinem zusätzlich erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht. Das ist auch eine der Grundbedingungen, dass ein Medikament von den Behörden zugelassen wird. Wie Sie wissen, haben wir bereits eine große, langfristige Outcome-Studie initiiert. Sie läuft momentan mit über 6.000 Patienten. Diese wird uns in einigen Jahren die endgültige Sicherheit, den endgültigen Beweis bezüglich des kardiovaskulären Potenzials von Linagliptin erbringen. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Vielen Dank. – Herr Wiegert.

Herr Wiegert:
Ich bleibe zunächst einmal bei der 1218.20-Studie, für die Sie die längste Beobachtungsdauer angegeben haben. Sie haben gesagt, Sie haben diese im Jahr 2007 aufgesetzt. In Ihrer Stellungnahme haben Sie die SIGN-Guidelines aus Schottland angeführt. Darin wird für Sitagliptin ein erhöhtes allgemeines Infektionsrisiko festgestellt. Jetzt kann man die 1218.20 natürlich nicht plötzlich ändern, um das zu beobachten, aber Sie haben bestimmte Maßnahmen ergriffen, um herauszufinden, ob es auch hier solche Risiken gibt. Gibt es in den von Ihnen ausgewerteten Daten Hinweise in irgendeine Richtung, zu denen Sie hier etwas sagen können?

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim):
Im Rahmen des Protokolls werden natürlich sämtliche sogenannte Adverse Events und Serious Adverse Events sehr genau protokolliert und im Rahmen des Reporting der einzelnen Investigators auch erfasst. Ich kann Ihnen zwar nicht explizit die Daten der Dot-20-Studie nennen, kann Ihnen aber sagen, dass im gesamten Phase-3-Programm, im gesamten Zulassungsprogramm festgestellt worden ist, dass die Raten allgemeiner Infektionen für die Placebo-Gruppe sogar leicht höher waren als für die Linagliptin-Gruppe. Man spricht bei Infektionen, bei DPP-4-Inhibitoren im Speziellen, immer von der Nasopharyngitis. Das ist eine Entzündung des Nasenrachenraumes. Dort haben wir in der Tat eine leicht erhöhte Rate mit 5,8 Prozent gegenüber 5,1 Prozent der Patienten auf Placebo beobachtet. Das heißt, der Unterschied liegt bei 0,9 Prozent. Insgesamt muss man aber sagen, dass in der Dot-20-Studie selbst kein Safety Signal, kein Sicherheitssignal beobachtet wurde, das in irgendeiner Weise von dem Sicherheitsprofil des gesamten Entwicklungsprogramms abwich mit der Ausnahme der genannten Vorteile in Bezug auf Hypoglykämie und Veränderungen im Körpergewicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Danke. – Herr Müller hat noch eine Frage.

Herr Müller:
Ich habe noch eine Nachfrage. Sie hatten eben die große Outcome-Studie erwähnt, die Sie angestoßen haben. Können Sie zu deren Design und Horizont etwas ausführen?

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim):
Die Outcome-Studie namens CAROLINA haben wir im Oktober 2010 gestartet. Sie folgt in ihrem Design – es ist sehr ähnlich – der hier diskutierten Dot-20-Studie. Wir werden Patienten einschließen, die zu einem Großteil auf Metformin vorbehandelt sind, also klassisch den Goldstandard in der Typ-2-Diabetes-Therapie bekommen, und die, wenn sie den HbA1c-Zielwert nicht erreichen, als zusätzliches Medikament entweder Linagliptin oder aber Glimperid bekommen. Wir werden weltweit 6.000 Patienten in 47 Ländern und fast 700 Untersuchungszentren einschließen. Die Studie ist auf einen mittleren Beobachtungszeitraum von sechseinhalb Jahren angelegt und wird 2018 ihre Daten generieren.

Wichtig von unserer Seite ist, festzustellen, dass wir die CAROLINA-Studie in dieser Art designt und mit den Behörden diskutiert haben, lange bevor wir die Ergebnisse der Dot-20-Studie kannten. Ich denke, das ist ganz wichtig, zu wissen, um der Diskussion vorzubeugen, wir hätten erst mit einer eventuell verbesserten Sicherheit diese Outcome-Studie geplant. Dem ist nicht so. Die Vorbereitungen haben sehr viel früher begonnen.

Zu den Ausführungen von Herrn Forst möchte ich noch kurz etwas hinzufügen. Es ist in der Wissenschaft nach wie vor eine der meist diskutierten Fragen, wie es um die langfristige Sicherheit der Sulfonylharnstoffe tatsächlich bestellt ist: Sind sie neutral, sind sie aufgrund ihrer zuckersenkenden Eigenschaften tatsächlich positiv, oder haben sie einen schädlichen Effekt auf das Herz? Bisher ist keine solche Studie in einem direkten Vergleich mit einem anderen oralen Antidiabetikum durchgeführt worden. CAROLINA schließt hier eine Lücke. In ein paar Jahren wird man eine ganz essenzielle wissenschaftliche Frage diesbezüglich beantworten können.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Als Nächste steht Frau Wieseler auf der Rednerliste. – Bitte.

Frau Dr. Wieseler:

Herr Pfannkuche, ich habe Ihre Ausführungen am Anfang so verstanden, dass Sie in dem Dossier den Zusatznutzen im Vergleich zu zwei verschiedenen Vergleichstherapien darstellen, nämlich zu der von Ihnen primär gewählten – Sitagliptin – und zu der vom G-BA gewählten – Sulfonylharnstoff.

Nach § 35 a SGB V und nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung soll der Zusatznutzen nach den Standards der evidenzbasierten Medizin nachgewiesen werden. Über die wesentlichen Schritte, die das beinhaltet, sind wir uns, denke ich, einig: Das bedeutet, dass man zunächst eine Fragestellung formuliert; dass man, ausgehend von dieser Fragestellung, zur Informationsbeschaffung eine systematische Literaturrecherche macht, um mit einem vollständigen Informationskörper in die Bewertung zu gehen; dass man dann die Qualität der Informationen und das Verzerrungspotenzial bewertet und die Daten geeignet zusammenfasst und interpretiert.

In unserer Sichtung des Dossiers haben wir ein derartiges Vorgehen für den Vergleich gegenüber Sulfonylharnstoff nicht gesehen. Sie stellen für eine einzelne Studie einen Ausschnitt von Daten dar. Das ist aus unserer Sicht keine Bewertung des Zusatznutzens nach den gesetzlich geforderten Standards der evidenzbasierten Medizin. Vielleicht können Sie noch einmal ausführen, warum Sie für den Vergleich gegenüber Sulfonylharnstoff diese Anforderungen als erfüllt ansehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Pfannkuche.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim):

Wir waren, wie ich es schon dargelegt habe, in der misslichen Lage, dass die Vergleichstherapie bislang nicht rechtsverbindlich festgelegt worden ist.

Wir haben uns für Sitagliptin als Vergleichstherapie entschieden; das war die Ausgangsbasis für Modul 4. Damit war Modul 4 besetzt, und wir mussten einen anderen Weg finden, Ihnen die Daten aus dem Vergleich gegenüber Sulfonylharnstoffen darzulegen. Wir haben diese Daten mit allen Ergebnissen im Dossier dargelegt, deskriptiv beschrieben und sind auch auf die einzelnen Aspekte, die Sie genannt haben, zum Teil eingegangen. Wir haben Ihnen diese Daten in unserer Stellungnahme noch einmal detailliert dargelegt, unter anderem – die Stellungnahme enthält leider keine Seitenzahlen – in einer Tabelle mit der Überschrift „Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene der Studie 1218.20“. Wir haben dort auch noch einmal dargelegt, an welcher Stelle im Dossier – in Modul 3 oder in Modul 5 – welche Ergebnisse aus der Studie 1218.20 zu finden sind. Von uns werden also letztendlich keine neuen Daten in das Verfahren eingebracht, die Daten lagen Ihnen bereits vor.

Frau Dr. Wieseler:

Eine kurze Nachfrage. Ein ganz wesentlicher Schritt ist die systematische Informationsbeschaffung. Die liegt für die Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff im Dossier nicht vor.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim):

Die Datenlage ist, wie wir schon angemerkt haben, recht diffizil. Wir wussten, dass wir mit der 1218.20-Studie eine direkt vergleichende Studie haben, die großes Gewicht hat; deswegen haben wir die Ergebnisse direkt integriert. Es wird zu Linagliptin zu diesem Zeitpunkt keine weiteren Studien auf diesem Gebiet geben, da die 1218.20-Studie unsere Zulassungsstudie war und vorher keine andere Studie durchgeführt werden konnte.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Herr Novakovic.

Herr Novakovic (Sanofi-Aventis Deutschland):

Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Als Vertreter von Sanofi-Aventis, der Amaryl[®] – also die Substanz Glimperid – vertritt, möchte ich darauf hinweisen, dass mit der Obergrenze von 6 mg pro Tag die Fachinformation zwar richtig zitiert wurde, in der Fachinformation aber auch steht, dass Dosen von mehr als 4 mg Glimperid pro Tag nur in Einzelfällen die Wirkung verbessern. Somit sind wir der Ansicht, dass die in der 1218.20-Studie gewählte Dosis für die Mehrheit der Patienten adäquat ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Herr Professor Forst.

Herr Prof. Dr. Forst (Institut für klinische Forschung und Entwicklung):

Ich möchte den gleichen Punkt ansprechen, nämlich dass die Glimepirid-Dosis in der 1218.20-Studie möglicherweise nicht voll ausgereizt wurde. Sie hatten im Rahmen der Non-Inferiority-Diskussion schon angemerkt, dass die Blutzuckerwerte unter der Glimepirid-Medikation tendenziell vielleicht sogar etwas besser waren. Das heißt, es hätte überhaupt kein Grund bestanden, eine höhere Dosis zu wählen.

Hätte man eine höhere Glimepirid-Dosis gewählt, wäre die Anzahl der Hypoglykämien nach allem medizinischen Verstand weiter angestiegen. Das bedeutet, man hätte im Hinblick auf Hypoglykämien einen noch deutlicheren Unterschied zwischen Linagliptin und Sulfonylharnstoffen gezeigt.

Genauso überraschend ist, dass – trotz vergleichbarer oder vielleicht sogar marginal besserer Blutzuckereinstellung unter Glimepirid – weniger kardiovaskuläre Ereignisse zu verzeichnen gewesen sind. Auch das deutet darauf hin – das wird in der Literatur immer wieder angemerkt –, dass wir das kardiovaskuläre Risiko von Sulfonylharnstoffen – damit kommen wir zur CAROLINA-Studie – doch sehr kritisch hinterfragen müssen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Wiegert noch einmal.

Herr Wiegert:

Sie gehen in Ihrer Stellungnahme darauf ein, dass in der UKPD-Studie bei den Sulfonylharnstoffen signifikante Ergebnisse für makrovaskuläre und mortalitätsrelevante Endpunkte nicht erreicht wurden, und äußern vor dem Hintergrund der evidenzbasierten Medizin Bedenken, dass Sulfonylharnstoffe eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen könnten.

Sie nehmen Referenz auch auf die Therapieempfehlungen der AkdÄ, in denen tatsächlich in gewisser Weise bestätigend steht:

Etwas 80 % aller Typ-2-Diabetiker entwickeln makrovaskuläre Komplikationen, die mit Abstand die wichtigste Ursache für Morbidität und Sterblichkeit darstellen.

Des Weiteren heißt es in diesen Therapieempfehlungen:

Klinische Studien zum Einfluss einer intensiven antihyperglykämischen Behandlung mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin auf die Häufigkeit makrovaskulärer Komplikationen erbrachten in der Regel keinen Nachweis für eine Ereignisreduktion ... Allein in einer Teilstudie der UKPDS konnte bei Übergewichtigen Typ-2-Diabetikern durch die Therapie mit Metformin auch die Inzi-

denz makroangiopathischer Komplikationen und die Mortalität reduziert werden ...

Wie ich Ihre Stellungnahme verstanden habe, mögen Sie die UKPDS eigentlich nicht – aus verschiedenen Gründen, die Sie angeführt haben – und finden, dass diese Studie keine relevante Aussage trifft. Man könnte das so zusammenfassen: dass aus Ihrer Sicht eigentlich gar kein Antidiabetikum die Kriterien der evidenzbasierten Medizin erfüllt und es insofern eine zweckmäßige Vergleichstherapie gar nicht geben kann. – Könnten Sie das näher ausführen?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland):

Die medizinischen Ausführungen zur UKPDS sind hier schon eindrücklich belegt bzw. unterstützt worden.

Ich würde jetzt gerne auf die Evidenzlage eingehen. Vor vier Jahren, als wir mit den ersten Bewertungen vom IQWiG zu tun hatten, hatte der G-BA das IQWiG beauftragt, Sulfonylharnstoffe evidenzbasiert zu bewerten. Das Ganze ist dann irgendwann gestoppt worden; die Gründe dafür mögen dahingestellt sein. So gibt es für die in Deutschland anstehende Nutzenbewertung tatsächlich nichts, was vorliegt.

Was allerdings vorliegt, ist eine Nutzenbewertung auf Basis des Therapiehinweises für die anderen DPP-4-Inhibitoren. Der G-BA sagt selber, dass er die Therapiehinweise evidenzbasiert erstellt. Das heißt, man fragt: Welche Grundlagen haben wir? Was gibt es hierzu in der Literatur? Wie gut ist die Literatur, welche Evidenzbasis hat sie? In den Therapiehinweisen für Sitagliptin und Vildagliptin, die ja zugelassen sind, und in der Draftversion, die für die Gruppe der DPP-4-Inhibitoren vorliegt, steht eindeutig – das ist, glaube ich, unstrittig –: Es gibt einen Stellenwert für DPP-4-Inhibitoren. Der ist zugegebenermaßen Third-Line – so steht es drin –; aber damit ist unseren Erachtens eine evidenzbasierte Bewertung für DPP-4-Inhibitoren – sprich: Sitagliptin, Vildagliptin – rechtskräftig vorhanden, und sie liegt auch für die anderen DPP-4-Inhibitoren vor. In dem Therapiehinweis steht sogar, dass Linagliptin ähnlich einzuordnen ist – mit dem Verweis, dass es zum Zeitpunkt der Erstellung des Therapiehinweises noch nicht zugelassen ist. Im Prinzip gilt aber die gleiche evidenzbasierte Datenlage in der Therapie-kaskade, die wir in Deutschland haben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Sie wollen da noch mal nachhaken?

Herr Wiegert:

Ja. – Ich nehme mit Freude zur Kenntnis, dass Sie das, was der G-BA äußert, automatisch als evidenzbasiert annehmen und dem einen hohen Stellenwert einräumen.

Sie haben trotzdem die Frage nicht beantwortet; denn es gibt außer der Äußerung des G-BA offensichtlich gar keine Evidenz für die DPP-4-Inhibitoren. Müssen wir nun die Therapie beim Diabetes mellitus, weil sie nicht evidenzbasiert ist, einstellen und alle Medikamente vom Markt nehmen, oder wie darf ich Sie verstehen? Sie argumentieren gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass die entsprechenden Endpunkte nicht erreicht werden. Die UKPD-Studie ist – das ist keine Frage – umstritten. Wenn man keine Studie findet, die Evidenz für Sulfonylharnstoffe nachweist, hieße das, wir hätten keine zweckmäßige Vergleichstherapie. – Ist das wirklich Ihre Sichtweise?

Sie argumentieren in Ihrer Stellungnahme auf verschiedenen Ebenen: mal evidenzbasiert, mal im Hinblick auf die Sozialversicherung; Ihre Stellungnahme ist ja vielfältig und sehr differenziert angelegt. Ich bin jetzt aber bei dem Strang der Evidenzbasierung und möchte keine Antwort aus einem anderen Strang.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielleicht kann Herr Professor Forst darauf zuerst eine Antwort geben.

Herr Prof. Dr. Forst (Institut für klinische Forschung und Entwicklung):

Zunächst möchte ich die UKPD-Studie verteidigen. Das ist keine schlechte Studie. Diese Studie hat eindeutig belegt, dass eine intensivierete Blutzuckersenkung gegenüber einer weniger intensivierten Blutzuckersenkung vorwiegend im Hinblick auf mikrovaskuläre Komplikationen einen Vorteil hat, langfristig aber auch im Hinblick auf makrovaskuläre Komplikationen. Die UKPD-Studie war die erste Studie, die das jemals belegt hat. Das war ein Meilenstein; das muss man ganz klar sagen.

In der UKPD-Studie nicht untersucht wurde der Einfluss von verschiedenen Medikamenten auf einen Zusatznutzen jenseits der Blutzuckereinstellung. Das sind Subgruppenanalysen, die Jahre später mit sehr zweifelhaftem Design durchgeführt wurden. Hier kann man sich bestenfalls exploratorisch Hinweise holen, denen man dann in weiteren Studien nachgehen muss.

Wir können sagen, dass eine Blutzuckereinstellung per se positiv ist im Hinblick auf mikro- und makrovaskuläre Komplikationen. Darüber hinaus sind wir in der Diabetologie – da stimme Ihnen völlig zu – relativ blank an Daten und an Studien. Es gibt wenig randomisierte Studien, in denen tatsächlich der Einfluss bestimmter Medikamente oder Medikamentengruppen im Hinblick auf einen Zusatznutzen über die Blutzuckereinstellung hinaus untersucht wurde. Die beste Datenlage haben wir da noch in den Studien für die Glitazone, der PROactive-Studie zum Beispiel. Ansonsten haben wir keine Studien.

Für die neuen Substanzen – GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder DPP-4-Inhibitoren – sind Studien auf dem Weg. Wie wir gehört haben, wird es, methodisch bedingt, aber noch ein paar Jahre dauern, bis wir dazu eine Datenlage haben.

Deswegen muss ich Ihnen letztlich zustimmen: Über die Blutzuckersenkung und davon abgeleitete Effekte auf die Endpunkte hinaus haben wir im Hinblick auf randomisierte, kontrollierte Medikamentenstudien tatsächlich nur etwas für Glitazone, nicht aber für Sulfonylharnstoffe oder Insulin.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Herr Pfannkuche, wollten Sie das noch ergänzen?

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim):

Ich habe es in meinem Eingangsstatement schon erwähnt: Wir haben eine Entwicklung über die Zeit, auch was die Durchführung der klinischen Studien anbelangt. Die Sulfonylharnstoffstudien liegen Jahrzehnte zurück, sodass bei ihnen eine andere methodische Qualität vorliegt als beispielsweise bei den Sitagliptinstudien, die den aktuellen Standards der klinischen Forschung entsprechen. Hier kann man von einem evidenzbasierten Vorgehen sprechen, da die Studien allen entsprechenden Anforderungen genügen. Für Sitagliptin haben wir einen evidenzbasierten Nachweis, für die Sulfonylharnstoffe gibt es einen solchen nicht. Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage, Herr Wiegert.

Herr Wiegert:

Leider nicht. Sie müssten jetzt tatsächlich mit makrovaskulären und mortalitätsrelevanten Endpunkten kommen. Über Sitagliptin könnten wir uns gerne ewig unterhalten, keine Frage. Aber ich bin jetzt bei der Argumentation aus Ihrer Stellungnahme. Da behaupten Sie, dass für die Sulfonylharnstoffe ein relevanter Einfluss auf makrovaskuläre und mortalitätsrelevante Endpunkte nicht belegt ist. Sie benutzen andere Worte; aber ich hoffe, Sie können dem zustimmen, wie ich es formuliere. Sie sagen aber an keiner Stelle, dass es solche Belege für Sitagliptin oder für einen anderen DPP-4-Inhibitor geben würde. Dazu finde ich in der gesamten Stellungnahme nichts. Das wäre nicht schlimm, ich finde es aber auch in der gesamten Literatur nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Hat Herr Forst die Frage jetzt beantwortet oder nicht? – Eigentlich hat er das beantwortet. Dann brauchen wir dazu jetzt keine weiteren Ausführungen.

Dann würde ich Frau Malack bitten, zu fragen.

Frau Malack:

Die 1218.20-Studie zum Vergleich von Linagliptin mit dem Sulfonylharnstoff Glimpirid haben Sie aufgelegt, bevor es das AMNOG gab. Wenn Sulfonylharnstoffe so eine schlechte Vergleichstherapie sind, warum haben Sie diese dann aus freien Stücken als Komparator gewählt?

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim):

In der Therapierichtlinie der EMA ist ganz klar geregelt, dass neue Medikamente mit einer traditionellen, etablierten Therapie verglichen werden müssen. In der oralen Antidiabetestherapie waren das zum Zeitpunkt 2007 sicherlich Metformin und Sulfonylharnstoff. Metformin ist unbestritten der Goldstandard und First-Line-Therapie und kam daher als direkter Komparator, als direktes Vergleichsmedikament nicht infrage.

Ich denke, es ist folgerichtig, wenn man sich dann der am häufigsten verwendeten Second-Line-Therapie stellt, zumal vom Wirkmechanismus ganz ähnliche Prinzipien verfolgt werden: Man möchte die Insulinausschüttung der β -Zellen verbessern, aber gleichzeitig den Nachteilen einer übermäßigen Insulinproduktion – einer Unterzuckerung und einer Gewichtserhöhung – entgegenzutreten. Von daher ist zurückblickend zu sagen: 2007, als es noch keine voll etablierte Evidenz gab, dass die neue Klasse der DPP-4-Inhibitoren möglicherweise Vorteile gegenüber Sulfonylharnstoffen bieten könnte, war es folgerichtig, die 1218.20-Studie aufzulegen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Malack.

Frau Malack:

Aber Sie legen doch jetzt eine neue Studie auf, in der es auch um einen Vergleich gegenüber Glimpirid geht.

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim):

Die Ergebnisse der 1218.20-Studie lagen, wie gesagt, noch nicht vor, als wir die Langzeitstudie aufgelegt haben. Wie Herr Wiegert gerade vorgebracht hat, gibt es bisher noch für kein einziges Medikament einen harten Outcome für einen tatsächlichen substanzspezifischen Mehrwert. Deshalb haben wir damals beschlossen, zusätzlich zu einer mittelfristigen Studie, die darauf ausgelegt war, Sicherheit in Bezug auf Hypoglykämie und Gewichtsveränderungen zu untersuchen, für einen harten Outcome auch eine langfristige Studie aufzulegen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Frau Faber.

Frau Dr. Faber:

Sie haben eingangs gesagt, dass es allein in Deutschland 6,8 Millionen Typ-2-Diabetiker gibt.

Nach Ihren Ausführungen muss ich sagen: Wie mager und miserabel die Datenlage zur Versorgung dieser vielen Patienten ist, finde ich einigermaßen erschütternd – das aber nur als Bemerkung am Rande.

Herr Pfannkuche, aus meiner Sicht ist die Frage von Frau Wieseler nicht ausreichend beantwortet. Könnten Sie noch mal ausführen, ob Sie die gesamte Datenanalyse gemacht haben und sie im Dossier auch vorgelegt haben?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Pfannkuche.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim):

Ich gebe an Herrn Nickelsen weiter, der aus medizinischer Sicht gerne etwas dazu sagen kann.

Herr Prof. Dr. Nickelsen (Lilly Deutschland):

Ich kann vielleicht ergänzend anmerken, was ich schon in meinem Eingangsstatement gesagt habe: Die Literatursuche und die Sichtung der gesamten Evidenzlage sind inzwischen geschehen – mit dem Erfolg oder, genauer gesagt, Misserfolg, den ich genannt habe: dass es für die Mono- und für die Dreifachtherapie keine geeigneten vergleichenden Studien gibt. Für die Zweifachtherapie haben wir einen Direktvergleich. Da ist eine Gesamtsichtung zugegebenermaßen nicht gemacht worden. Wahrscheinlich wäre aber auch nichts anderes dabei herausgekommen.

Man muss darüber hinaus ganz einfach sagen, dass ein Direktvergleich im Rahmen einer Head-to-Head-Studie allemal sehr viel aussagekräftiger ist als indirekte Literaturvergleiche.

Frau Dr. Faber:

Diese Datenanalyse befindet sich also nicht im Dossier?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Haben Sie sie eingebracht oder nicht?

Herr Prof. Dr. Nickelsen (Lilly Deutschland):

Nein, im ursprünglichen Dossier ist sie nicht.

Frau Dr. Faber:

Aber in der Stellungnahme.

Herr Prof. Dr. Nickelsen (Lilly Deutschland):

Aber in der Stellungnahme.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Grell auf der Liste.

Frau Dr. Grell:

Frau Kretschmer, im Therapiehinweis zu Sitagliptin steht auch der Satz:

Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigeren Preisen ...

Wenn wir hier schon selektiv zitieren, müssen wir auch gegenseitig selektiv zitieren. Das war damals auch unbestritten, soweit ich mich erinnere. Wir müssen das dann auch komplett sagen.

Ansonsten bin ich dankbar, dass Herr Professor Nickelsen klar gemacht hat, dass das im Dossier fehlerhaft war. Dass etwas nachgereicht wird, ist ja der Beweis dafür, dass es unvollständig war. Ich wüsste auch nicht, dass das Dossier so platzbeschränkt ist, dass man nicht alles hineinschreiben könnte.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wer von den Sachverständigen möchte dazu etwas sagen? – Bitte schön, Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland):

Nur ganz kurz zu Frau Grell: Natürlich sollte man nicht selektiv zitieren; da haben Sie recht. Aber wir haben ja hier ausführlich über die Langzeitdaten für Sulfonylharnstoffe diskutiert. Wir zweifeln an, dass die vorhandenen Belege tatsächlich ausreichen. Aber deshalb müssen wir an dieser Stelle die Diskussion nicht noch einmal aufmachen.

Herr Dr. Roth (Boehringer Ingelheim):

Wenn Sie gestatten, möchte ich kurz noch einen Punkt ansprechen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja, bitte.

Herr Dr. Roth (Boehringer Ingelheim):

Ich möchte um Verständnis dafür werben, dass wir uns als Unternehmen in dem Dilemma befinden, dass wir das Dossier nach den formellen Vorgaben zu einem Zeitpunkt ausfüllen und einreichen mussten, zu dem nicht rechtsverbindlich klar war, was die Vergleichstherapie ist. Wir mussten uns für eine Seite entscheiden. Wir haben uns für die eine Seite entschieden. Das hat durch die formellen Vorgaben zwangsläufig zur Folge, dass wir nicht alternativ verschiedene Vergleichstherapien in dem Sinne, der hier angefragt wurde, vollständig auslegen und erläutern konnten. Das ist einfach technisch nicht möglich. Deswegen haben wir im Rahmen der Stellungnahme die fehlenden Informationen zu der alternativen Vergleichstherapie nachreichen müssen. Ich bitte darum, dieses Dilemma, das im Verfahren angelegt ist, nicht einseitig uns aufzulasten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Auf meiner Rednerliste steht jetzt Herr Rechtsanwalt Grüne.

Herr Grüne:

Ich habe noch eine Frage zur Auswahl der Komparatoren im Rahmen des Zulassungsverfahrens. Geht die Wahl von Glimperid auf eine Empfehlung der EMA im Verfahren des Scientific Advice zurück?

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim):

Nein, dort ist nicht eine spezielle Substanzklasse gefordert. Es wird nur gefordert, dass gegen eine etablierte traditionelle Therapie verglichen wird, und das mindestens über einen Zeitraum von einem Jahr.

Herr Grüne:

Haben Sie eine Beratung genau zu diesem Punkt bei der EMA in Anspruch genommen?

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim):

Die Dot-20-Studie ist mit der EMA diskutiert worden. Die EMA hat den Komparator Glimperid akzeptiert. Wir sind auf die Diskussionen bezüglich des Non-Inferiority Margin auch eingegangen. Ja, es hat einen Scientific Advice vonseiten der EMA gegeben.

Herr Grüne:

Hatten Sie der EMA einen anderen Komparator zur Diskussion gestellt?

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim):

Nein.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. – Herr Wiegert, Sie hatten noch eine Frage.

Herr Wiegert:

In Ihrer Stellungnahme gehen Sie auf SIGN-Leitlinien und auf die Leitlinien der DDG ein. Sie führen aus, dass die Gliptine eine Zweitlinien- oder Drittlinientherapie sind und in Kombination dazugegeben werden. Das ist auch im Rahmen der Argumentation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt. Sie haben aber auch eine Zulassung als Monotherapie, nämlich dann, wenn das Metformin nicht zum Einsatz kommt. Wofür entscheiden Sie sich in Ihrer Argumentation: für die Leitlinien oder für Ihre Zulassung? Es ist schon wichtig, das zu verstehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Mono- oder Zweifachtherapie?

Herr Roth (Boehringer Ingelheim):

Als Jurist kann ich zu der fachlichen Frage nicht viel beitragen, aber ich will versuchen, den Unterschied zu erläutern, der zwischen der Zulassung des Arz-

neimittels und den Bedingungen, unter denen die Zulassung abläuft – das ist die eine Seite –, und der Auswahl der Vergleichstherapie – das ist die andere Seite – besteht.

Die Zulassung lief ja zu einem Zeitpunkt, zu dem wir über die evidenzbasierte Medizin und die Ergebnisse, die zum heutigen Zeitpunkt verfügbar sind, noch nichts wussten. Das haben Sie ja schon gehört. Die Zulassung des Arzneimittels ist also die eine Seite.

Die Auswahl der Vergleichstherapie läuft aber nach unserem Verständnis, jedenfalls nach dem, was wir im Gesetz lesen, nach den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin ab. Das heißt, der Blick ist auf die Therapie gerichtet, die in der Praxis zum jetzigen Zeitpunkt die Therapie ist, gegen die sich dieses Arzneimittel vergleicht. Für die Auswahl dieser Therapie ist die Zulassung, wenn man so will, die notwendige Bedingung, aber eben nicht die hinreichende Bedingung. Alle Arzneimittel, die in diesem Indikationsgebiet zugelassen sind, kommen gewissermaßen im ersten Ansatz als Vergleichstherapie in Betracht. Auf dieser Grundlage muss man aber spezifisch genau hinschauen, welche Therapie nach evidenzbasierten Gesichtspunkten genau jene ist, die jetzt in dem Umfeld eingesetzt wird, in dem das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll. Auf dieser Grundlage sind wir dazu gekommen, dass Sitagliptin die Vergleichstherapie ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Allerdings steht in der Rechtsverordnung ausdrücklich, dass man, weil es sich um eine Frühbewertung handelt, sehr stark auf die Zulassung schauen muss. Die Vergleichstherapie der Zulassung ist ja die Vergleichstherapie, für die schon eine Studie vorliegt. Alles andere ist ein indirekter Vergleich. Wir haben lange darüber diskutiert, ob dieser überhaupt möglich bzw. zulässig ist. Also: Die Zulassungsstudie hat schon eine Bedeutung.

Das erste Präparat, über das wir entschieden haben, nämlich Ticagrelor, ist ausdrücklich auch auf Wunsch des Herstellers gegenüber der Zulassungsstudie bewertet worden, mit Ausnahme des Off-Label-Use. Ich glaube schon, dass die Zulassungsstudie bei einer Frühbewertung eine große Rolle spielt. Später, im Laufe der Anwendung, kann man natürlich andere Studien machen. Aber wir sind ja hier noch in einer Frühbewertungsbetrachtung. – So weit meine Bemerkung an dieser Stelle, auf die Sie jetzt aber nicht reagieren müssen.

Herr Forst.

Herr Prof. Dr. Forst (Institut für klinische Forschung und Entwicklung):

Ich sehe, ehrlich gesagt, nicht, dass sich Zulassung einer Monotherapie und Empfehlungen der DDG

oder anderer Fachgesellschaften gegenseitig ausschließen. Die Empfehlung der DDG ist in erster Linie die Therapie mit Metformin; das ist unbestritten. Aber in zweiter Linie sind quasi alle Substanzen aufgeführt, wobei die DDG sagt: Das muss individuell nach Nebenwirkungen, Wirkungen und dem individuellen Risikoprofil des Patienten entschieden werden. Das ist zwar ein bisschen weich und schwammig, aber so hat es die DDG nun einmal formuliert.

Andere Leitlinien sagen relativ klar, dass zunächst Sulfonylharnstoffe eingesetzt werden sollen und dann erst die anderen Substanzen folgen. Das schließt aber nicht aus, dass eine Substanz durchaus auch als Monotherapie eine Zulassung haben darf. Diese kann durchaus auch berechtigt sein; denn es gibt natürlich einzelne Patienten, die Metformin oder Sulfonylharnstoffe nicht vertragen oder die aus dem einen oder anderen Grund kontraindiziert sind, beispielsweise weil sie ein Hypoglykämierisiko aufweisen. Für diese Patienten gäbe es dann gar keine Therapie mehr. In diesen Fällen ist die Zulassung einer solchen Substanz als Monotherapie trotz Leitlinien absolut sinnvoll, weil ansonsten für diese Patienten überhaupt keine Therapie mehr zur Verfügung steht. Insulin kann keine Alternative sein; denn das birgt erst recht ein Hypoglykämierisiko für diese Patienten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich glaube, wir haben alle Fragen zu diesen ersten drei Punkten gestellt und Sie haben sie auch alle beantwortet. – Herr Pfannkuche, wollen Sie noch eine Bemerkung dazu machen?

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim):

Frau Schwabe will noch etwas sagen.

Frau Dr. Schwabe:

Ich habe noch eine kurze Nachfrage: Sie haben das eben so dargestellt, als sei das Ganze ein zeitliches Problem gewesen, als sei die Evidenz jetzt anders, sodass man heute eine andere Vergleichstherapie wählen müsste als zu dem Zeitpunkt, zu dem Sie die Studien geplant haben. Ich frage mich: Wie ist das beispielsweise mit dem Komparator Sitagliptin? Irgendwann ist dieser ja auch neu entwickelt worden. Gegen wen hätte der in einer frühen Nutzenbewertung eigentlich verglichen werden müssen? Welche Vergleichstherapie wäre denn bei Sitagliptin angezeigt gewesen?

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim):

Das ist eine gute Frage. Es ist aber, glaube ich, nicht unsere Aufgabe, sie an dieser Stelle zu beantworten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich glaube, alle Gliptine sind gegen Sulfonylharnstoff verglichen worden. – Will sich jemand spezifisch zu dieser Frage äußern? – Das ist nicht der Fall. Dann rufe ich Punkt 4 auf:

Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

Ist das ausreichend vorgetragen worden? – Herr Pfannkuche, wollen Sie etwas dazu sagen?

(Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim) schüttelt den Kopf)

Gibt es dazu unterschiedliche Meinungen? – Ich glaube nicht. Spielen für Sie, Herr Kaesbach, die Anzahl der Patienten bzw. der Patientengruppen eine Rolle? Bestehen bei Ihnen irgendwelche Unklarheiten, die aufgeklärt werden müssten?

(Herr Kaesbach schüttelt den Kopf)

Herr Wiegert.

Herr Wiegert:

Ich habe eine Frage, die auch das IQWiG in seiner Bewertung aufgegriffen hat. Ich habe Ihr Dossier so verstanden, dass Sie die Patienten, die als Monotherapie nicht Metformin bekommen haben, automatisch so betrachtet haben, als würden sie eine Kontraindikation gegen Metformin haben. Habe ich das so richtig verstanden? Ich wüsste gerne, wie Sie das begründen; denn das ist an der Stelle nicht klar geworden. Das ist praktisch das Steinchen, das mir noch fehlt. Ich hätte gerne die Begründung, warum alle Patienten, die in der Monotherapie kein Metformin bekommen, automatisch mit einer Kontraindikation behaftet werden. Dazu muss es ja auch einen Datenhintergrund geben.

Frau Dr. Schreeb (Boehringer Ingelheim):

Dazu kann man sagen, dass wir uns natürlich an der Zulassung orientiert haben und in der Monotherapie die Patienten gemäß der Zulassung Metformin inappropriate waren.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim):

Ich kann ganz konkret darauf eingehen. Ich habe gerade nachgeschaut, damit ich Ihnen genau sagen kann, was wir geschrieben haben.

Für die Patienten, die nach der Disease Analyzer Auswertung keine Metformin-Therapie bekommen, wird eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin angenommen.

Diese Annahme mussten wir treffen, da es in der gesamten Literatur hierzu keine weiteren Daten gibt, weder zur Metformin- noch zur Sulfonylharnstoff-Kontraindikation oder -Unverträglichkeit. Wir haben zu dieser Frage den Disease Analyzer befragt. Wir haben, wie wir in der Stellungnahme dargelegt ha-

ben, dazu auch eine systematische Recherche in der gesamten epidemiologischen Literatur durchgeführt. Zu dieser Aussage haben wir aber keine Zahlen gefunden, sodass wir in der misslichen Lage sind, mit Annahmen arbeiten zu müssen. Das ist für alle keine zufriedenstellende Situation. Aber das ist der Status, den wir heute, im Jahr 2012, haben.

Wir haben keine ausreichende Datenbasis. Es muss an dieser Stelle wiederum die Frage gestellt werden, wie wir zu einer verlässlicheren Datenbasis kommen können. Eine Chance bietet sicherlich § 303a bis e, dessen Inhalt aber für diese Fragen wahrscheinlich auch nicht ausreichen wird. Das müsste man mit medizinischen Daten, vielleicht Daten aus DMP-Programmen oder Daten, die den kassenärztlichen Vereinigungen vorliegen, noch anreichern. Das ist sicherlich eine Baustelle, die das System hat.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja. Aber Paragraphen allein können das auch nicht ausfüllen, dazu müssten sie erst einmal umgesetzt werden.

Es gibt keine weiteren Wortmeldungen zu diesem Punkt. Dann kommen wir zu Punkt 5:

Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gibt es dazu Unklarheiten? Gibt es Fragen, die noch beantwortet werden müssten, oder ist das alles hinreichend vorgetragen? – Damit hätten wir alle Punkte an sich abgehakt.

Ich habe noch eine Frage an Sie. Wir werden uns nachher damit beschäftigen müssen, ob Sie jetzt alles vorgetragen haben oder nicht und ob hilfsweise das IQWiG die andere Vergleichstherapie hätte bewerten müssen. Aus der Anhörung ist wohl klar geworden, dass zwar Studien vorlagen, dass aber die Abhandlung zu den Ergebnissen der Studien erst in der Stellungnahme nachgereicht worden ist. Uns wird nachher zu beschäftigen haben, wie wir damit umgehen.

Nun haben Sie das Präparat ja bisher gar nicht auf den Markt gebracht; Sie haben bewusst keine Marktbelieferung vorgenommen. Es wäre natürlich schön, wenn das IQWiG aufgrund einer dann auch hinreichend vorgelegten Dokumentation zu einer normalen Bewertung kommen könnte. Das würde allerdings eine Verschiebung um ein Jahr bedeuten. Könnten Sie damit leben? – Ich frage Sie das jetzt als Leiter dieser Anhörung. Es könnte ja sein, dass man aus den genannten Gründen sagt: Das Dossier ist nicht vollständig gewesen. Die Stellungnahme mag die Lücke zwar gefüllt haben; das ist aber letzten Endes, wenn ich das formal sehe, nicht ausreichend. Dann gilt der Zusatznutzen aufgrund der Stellungnahme des IQWiG als nicht belegt. Da ja die

Studie an sich vorhanden ist, aber letztlich nicht in die Bewertung eingegangen ist, können Sie eine Bewertung erwarten, allerdings mit einer gewissen Verzögerung. – Herr Pfannkuche.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim):

Ich möchte dazu noch einmal auf das Template und das Verfahren insgesamt eingehen. Ich will Ihnen als kleines Schmankerl Folgendes dazu erzählen: Als es um die Frage der Abgabe der Stellungnahme ging, haben wir die Frage gestellt, ob wir im Template des G-BA, in das wir unsere Passi eintragen dürfen, die Zeilenbreite verändern dürfen. Dazu hieß es: Nein. Sicherlich, es müssen dort auch noch Ihre Antworten eingetragen werden, aber man muss schon feststellen, dass es ein sehr formales Verfahren ist. Das spiegelt letztendlich auch das Template wider.

Es stellte sich für uns auch die Frage, ob wir außerhalb des Moduls 4, beispielsweise in Modul 3, noch einmal ein komplettes Modul 4 replizieren können. Wir sind zu der Einschätzung gekommen, dass wir das dort nicht können. Ansonsten wäre es dort explizit vorgesehen gewesen. Deswegen mussten wir die Daten, auch gegenüber der von Ihnen gewählten Vergleichstherapie, in einer abgespeckten Version in Modul 3 bringen. Nichtsdestotrotz haben wir mit unserer Zulassungsstudie, die über 104 Wochen geht und die eine ganz klare Aussage trifft, sehr starke Daten eingebracht. – Herr Dr. Roth wird noch eine Anmerkung hinzufügen.

Herr Dr. Roth (Boehringer Ingelheim):

Als Jurist kann ich mich zu dem Verfahren äußern. Ich habe mir schon im Vorfeld überlegt, welchen Vorschlag wir unterbreiten können, um dieses Verfahren konstruktiv fortzuführen. Ich habe ja eben schon angeschnitten, in welchem Dilemma wir uns befinden. Mein Appell geht dahin, dass das Verfahren vom Gemeinsamen Bundesausschuss gewissermaßen nachjustiert und auf eine Weise – wir sind ja in einem laufenden Verfahren – fortgesetzt wird, die nicht zulasten des Unternehmens geht. Was ich damit meine, ist, dass das Dossier und die nachgereichte Stellungnahme gegenüber der Vergleichstherapie ausgewertet werden und über den Zusatznutzen entschieden wird, eine Entscheidung, die der Gemeinsame Bundesausschuss rechtsverbindlich zu treffen hat. Erst wenn diese rechtsverbindliche Entscheidung getroffen ist, steht auch fest, in welche Richtung die Bewertung am Ende geht.

Während des gesamten Verfahrens, also auch zu dem Zeitpunkt, als wir unser Dossier erstellt haben, war rechtsverbindlich nicht festgelegt, welche Vergleichstherapie besteht. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat ausdrücklich darauf hingewiesen und tut das auch in seiner Verfahrensordnung, dass die Auskünfte im Beratungsgespräch rechtlich un-

verbindlich sind. In dieser Situation durften wir darauf vertrauen, dass alle Beteiligten einschließlich des IQWiG ebenfalls davon ausgehen, dass die Vergleichstherapie in rechtlicher Hinsicht noch offen ist, und auch danach handeln. Unsere Erwartung wäre gewesen, dass das Dossier zu dem Zeitpunkt, zu dem die Vergleichstherapie rechtlich noch offen ist, gewissermaßen ergebnisoffen hinsichtlich aller zu diesem Zeitpunkt in der Diskussion stehenden Vergleichstherapien methodisch und wissenschaftlich bewertet wird und eine, wenn man so will, Entscheidungsgrundlage für den Gemeinsamen Bundesausschuss darstellt, der im Anschluss – so wurde das Verfahren gewählt – zunächst rechtsverbindlich über die Vergleichstherapie entscheidet und dann die Entscheidung über den Zusatznutzen fällt. In diese Richtung geht unser Appell, das Verfahren konstruktiv fortzusetzen und nicht zu unserem Nachteil auszulegen. – Danke schön.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen oder Anmerkungen? – Herr Pfannkuche.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim):

Ich möchte gerne mit einer Anmerkung schließen, die ich auch schon in meinem Eingangsstatement gemacht habe – Herr Roth ebenfalls. In den Diskussionen bei öffentlichen Veranstaltungen rund um die frühe Nutzenbewertung wird immer wieder gesagt, dass wir uns in einem lernenden System befinden. Das gilt es aus unserer Sicht mit Leben auszufüllen, und zwar von allen Beteiligten. Darauf zählen wir an dieser Stelle. Soweit mein abschließendes Wort. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Dass wir uns in einem lernenden System befinden, sage auch ich immer. Nur, in diesem lernenden System müssen bestimmte Regeln beachtet werden. Damit werden wir uns aber dann in der weiteren Diskussion beschäftigen.

Ich bedanke mich für Ihr Erscheinen und Ihre Ausführungen und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

(Schluss der Anhörung zu TOP 16.1: 10.32 Uhr)

**Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach §35a SGB V
Vorgang: B-013 (Linagliptin)**

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Diabetes Mellitus Typ 2“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2005-2011 eingeschränkt und die Recherche am 12.05.2011 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 221 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 68 Quellen eingeschlossen. Die Evidenzsynopse enthält ergänzend eine Darstellung pivotaler Studien von besonderer Bedeutung sowie relevante IQWiG-Berichte und G-BA Beschlüsse. Insgesamt ergab dies 46 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

G-BA Beschlüsse/ IQWiG Berichte/ DMPs

**G-BA
Beschluss
(Stand
Dezember
2010):**
Therapiehinweise zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren

Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach hochwertigen, direkt vergleichenden Studien und evidenzbasierten Leitlinien mit anderen Antidiabetika oder der Gliptine untereinander zu Endpunkten wie HbA1c-Wert, Hypoglykämierate, Dialysebeginn, Erblindung, Amputationsraten, Gesamtmortalität, vaskulär bedingte Morbidität, vaskulär bedingte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (→ Einbeziehung der Ergebnisse der Literaturrecherche zu den vorher publizierten Therapiehinweisen des G-BA zu Sitagliptin und Vildagliptin.)

- Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise:

- Einsatz Gliptide ist zu beschränken bei Patienten bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen wegen Kontraindikation, Unverträglichkeit bzw. nicht zu einer unangemessenen Blutzuckerkontrolle führen, nicht eingesetzt werden können.
- Metformin durch erbrachten Nachweis in Reduktion der Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko Substanz der ersten Wahl
- Nachweis von Sulfonylharnstoffe und Insulin hinsichtlich einer Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen in Studien belegt.
- Daher Metformin und Sulfonylharnstoffe bei günstigen Kosten zu bevorzugende Therapiestrategien.
- Sollte die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffe nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führen oder wegen Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit nicht indiziert sein, kommt eine Kombinationstherapie mit Gliptiden in Betracht bei Patienten die nicht für eine Insulintherapie geeignet sind bzw. bei denen keine Insulintherapie angezeigt ist.
- Derzeit nur Sitagliptin für Monotherapie, Basalinulin unterstützende orale Therapie (BOT) oder 3-fach Kombination zugelassen. → **Monotherapie nur wirtschaftlich, wenn sowohl für Metformin als auch für Sulfonylharnstoffe eine Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit vorliegt und der Patient für eine Insulintherapie nicht in Frage kommt/bzw. nicht angezeigt ist.**
- Verordnungsausschluss der Glitazone: Kombinationstherapie mit Glitazonen stellt keine alternative Behandlungsoption mehr dar.

- Wirksamkeit:

- Zu den in Europa zugelassenen Gliptine: Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin überwiegend placebokontrollierte Add-On Studien sowie vergleichende oder placebokontrollierte Monotherapie Studien
- Relevante Endpunkte (Mortalität, diabetesbezogene Komplikationen, Lebensqualität) fehlen in den Studien, daher Vor- Nachteile der Gliptide hinsichtlich dieser relevanten Endpunkte nicht zu beurteilen
- Hinweis Studien zu Gliptiden: Vergleichbare moderate blutzuckersenkende Wirkung aller Gliptide bei geringen Hypoglykämierisiko und im Vergleich zu Metformin und Sulfonylharnstoffe geringere blutzuckersekende Wirksamkeit (*Richter et al. 2008 (Cochrane Review) & Monami et al. 2009*)
 - Nur **ein direkter Vergleich** zweier Gliptide (Saxagliptin vs. Sitagliptin) als Add-On bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin: Saxagliptin ist Sitagliptin hinsichtlich der Reduktion des HbA1c-Wertes nicht unterlegen (in der Per-Protokoll-Analyse).
- Es liegen Studien in den zugelassenen Indikationen im Vergleich mit anderen Antidiabetika als Add-On Studien nach Versagen einer Metformin Monotherapie vor (blutdrucksenkende Wirkung als primären Endpunkt): **Vildagliptin vs.** Glimepirid, Gliclazid, Poiglitazon, Rosiglitazon, Rosiglitazon oder Poiglitazon / **Sitagliptin vs.** Glipizid, Liraglutid, Exenatide / **Saxagliptin**

	<p>vs. Glipizid.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Aktiv kontrollierte Add-On Studien versus Sulfonylharnstoff</u>: Studien vergleichende Add-On Studien vs. Sulfonylharnstoff als Nichtunterlegenheitsstudien durchgeführt. Die Nichtunterlegenheit wird in allen Studien statistisch gegenüber dem jeweiligen Gliptin belegt (Per-Protokoll-Analyse). Weiterhin ergibt sich aus den Studien ein Vorteil der Gliptine (in Kombination mit Metformin) gegenüber Sulfonylharnstoff (in Kombination mit Metformin) hinsichtlich der Hypoglykämierate (bei allerdings insgesamt geringen Raten für schwere Hypoglykämien). <ul style="list-style-type: none"> - Das Risiko von Hypoglykämien steigt, wenn Vildagliptin oder Sitagliptin mit einem Sulfonylharnstoff kombiniert wird, verglichen mit einer alleinigen Sulfonylharnstoff Behandlung (→ Empfehlung einer Dosisreduktion) • <u>Aktiv kontrollierte Add-On Studien versus Inkretinmimetika bzw. GLP-Analoga (basierend auf nur zwei Studien)</u>: Zwei Studien vergleichen die zusätzliche Gabe von Sitagliptin mit einem Inkretinmimetikum bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin Monotherapie (in einer Studie wird das bislang in Europa noch nicht zugelassene lang wirksame Exenatide LAR eingesetzt). Aus der Es ergibt aus einer Studie ein ein Vorteil der Inkretinmimetika im Hinblick auf Körpergewicht und die blutzuckersenkende Wirksamkeit bei allerdings deutlich häufiger auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen. <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleichende Monotherapiestudien für Sitagliptin bei Metformin Unverträglichkeit oder Kontraindikation fehlen. ○ Ebenso sind keine vergleichenden Studien für Sitagliptin in der oralen 3-fach Kombinationstherapie oder BOT verfügbar. ○ Andere Risiken unter Gliptinen: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Unerwartete Ereignisse und Therapieabbruch</u>: Im direkten Vergleich von Saxagliptin und Sitagliptin jeweils kombiniert mit Metformin werden gleich häufig auftretende schwerwiegende unerwartete Ereignisse und Abbruchraten berichtet. • <u>Hypersensitivitätsreaktionen und Infektionen</u>: Nach Markteinführung wurden bei Patienten unter Sitagliptin über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (Anaphylaxie, Angioödem und exfoliative Hauterscheinungen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom). Bei Patienten unter Vildagliptin wurde über Urtikaria und Angioödeme berichtet. In den zulassungsrelevanten Studien wurden unter Saxagliptin etwas häufiger Überempfindlichkeitsreaktionen und Hautausschlag beobachtet. <p>Stat. signifikante Zunahme von Infektionen unter Sitagliptin (RR 1,15, 95% CI 1,02 bis 1,31) (basierend auf einem Cochrane Review)</p>
<p>G-BA Beschluss (2010): „Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWiG im Jahr 2008. • Auf Basis dessen, Verordnungs Ausschluss der Glitazone: „<i>Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.</i>“

<p>plus</p> <p>IQWiG Abschlussbericht (2008/ Auftrag A05-05A): Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	
<p>IQWiG Abschlussbericht (2009/ Auftrag A05-05C): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p> <p>Plus</p> <p>G-BA Beschluss (2009): „Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nutzenbewertung der Glinide bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWiG im Jahr 2009: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Bewertung durch das IQWiG ergab:</u> Keinen Beleg für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die Glinide, <ul style="list-style-type: none"> <u>Gründe:</u> Es lagen zu vorab definierten Zielgrößen keine relevanten Studien vor und unzureichende Datenlage. Kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen (Vergleichsstudien gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoffen) vorhanden. • G-BA Beschluss: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V sind erfüllt und somit ist die medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus Typ mit oralen Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffen und Metformin oder auch mit Insulin vor dem Hintergrund des belegten therapeutischen Nutzens dieser Wirkstoffe zweckmäßiger. ○ Aufgrund fehlendem Nutzenbeleg einer Behandlung mit Nateglinid oder Repaglinid ist diese Behandlung der mit Sulfonylharnstoffen und Metformin oder einer Behandlung mit Insulin therapie relevant unterlegen und damit als unzweckmäßig anzusehen ○ Da zweckmäßigere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, deren Nutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, ist die Behandlung mit Gliniden auch nicht medizinisch notwendig ○ <u>Eine medizinische Notwendigkeit zur Anwendung von Repaglinid im Einzelfall:</u> Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Soweit andere orale Antidiabetika bei diesen Patienten nicht in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist).

<p>G-BA: Beschluss: Änderung der AM-RL in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide (Stand Juni 2008)</p> <p style="text-align: center;">plus</p> <p>IQWiG Bericht (Rapid Report): Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatid (Stand 2007)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Beschluss des G-BA: Unwirtschaftlichkeit von Exenatide. „ Einsatz sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. unwirtschaftlich.“ • IQWiG Rapid Report: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wirkung von Exenatide als Blutzucker senkende Therapie ist belegt, allerdings kein Beleg für eine bessere Wirkung (ähnliche Ergebnisse) von Exenatide gegenüber Insulin. Daten zu einem Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika liegen nicht vor. ○ Nutzen oder Zusatznutzen von Exenatide bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie Folgekomplikationen des Diabetes, Mortalität, stationäre Behandlungen, hyperosmolare und ketoazidotische Komata sowie zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik (unzureichende Datenlage) ○ Als Schaden der Therapie mit Exenatide ist das Auftreten gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse belegt. ○ Ein Langzeitnutzen oder –schaden bzw. ein Fehlen des Langzeitnutzens oder –schaden ist nicht belegt und bleibt unklar.
<p>G-BA: Beschluss: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand April 2008)</p> <p style="text-align: center;">plus</p> <p>IQWiG Abschlussber</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>G-BA Beschluss:</u> „ Nach diesem Beschluss sind kurzwirksame Insulinanaloga nicht ver-ordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind. In den tragenden Gründen zu diesem Beschluss hat der G-BA aus-geführt, in welchen medizinisch begründeten Einzelfällen Insulinanaloga ausnahmsweise weiterhin verordnet werden können.“ • <u>IQWiG Bericht:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kurze Beobachtungsdauer der Studien (5,5 -12 Monate): Ein möglicher positiver Effekt von kurzwirksamen Insulinanaloga

<p>cht: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand 2005)</p>	<p>hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgekomplikationen oder der Gesamtsterblichkeit kann nicht belegt ermittelt werden (Langzeitnutzen).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine Unterschiede bzw. unzureichende Daten hinsichtlich Lebensqualität, Gewichtszunahme, hypoglykämischen, schwerwiegender, symptomatischer noch nächtlicher Hypoglykämien bei den untersuchten Therapieoptionen. <ul style="list-style-type: none"> • Tendenziell mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter AM-Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-Glulisin und Insulin- Lispro als unter Humaninsulin.
<p>G-BA: Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand März 2010)</p> <p style="text-align: center;">plus</p> <p>IQWIG Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand 2009)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>G-BA Beschluss:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>„ Da das Ziel der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit lang wirkenden Insulinanaloga ebenso zweckmäßig mit Humaninsulin, aber kostengünstiger, zu erreichen ist , sieht der Unterausschuss „Arzneimittel“ die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von lang wirkenden Insulinanaloga als erfüllt an.“</i> • <u>IWQIG Bericht:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander. ○ Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.

<p>G-BA (DMP, Stand 2005): Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Blutglukosesenkende Therapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ „ Zur Erreichung der individuellen Therapieziele sollen nach Möglichkeit zunächst nichtmedikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft werden. Das Ziel der antihyperglykämischen Therapie, gemessen am HbA1c-Wert, ist individuell festzulegen. Wenn die Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen ein Therapieziel ist, ist eine normnahe Einstellung der Blutglukose anzustreben. Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Patientenpräferenzen Medikamente zur Blutglukosesenkung verwendet werden, deren positiver Effekt und deren Sicherheit im Hinblick auf die Erreichung der unter Ziffer 1.3.1 * genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen wurden. Es handelt sich in der primären Monotherapie hierbei um folgende Wirkstoffe zur blutglukosesenkenden Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> - Glibenclamid (beim nicht übergewichtigen Patienten), - Metformin (beim übergewichtigen Patienten), - Human-Insulin.“ ○ „ Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere als die o. g. Wirkstoffe verordnet werden sollen (z. B. Insulin-Analoga, weitere orale Antidiabetika), ist die Patientin oder der Patient darüber zu informieren, dass derzeit hierfür keine ausreichenden Belege zur Sicherheit im Langzeitgebrauch sowie zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vorliegen. Sie oder er ist im Übrigen darüber zu informieren, ob für den jeweiligen Wirkstoff Daten zur Wirksamkeit, Steuerbarkeit und Verträglichkeit vorliegen“. <p>* <i>Therapieziele:</i> Die Therapie dient der Erhöhung der Lebenserwartung sowie der Erhaltung oder der Verbesserung der von einem Diabetes mellitus beeinträchtigten Lebensqualität. Dabei sind in Abhängigkeit z. B. von Alter und Begleiterkrankungen der Patientin oder des Patienten individuelle Therapieziele anzustreben: a) Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechselentgleisungen, b) Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität, c) Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie), d) Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.</p>
<p>G-BA: Tragende Gründe zum Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • G-BA beschluss: „ Die Wirksamkeit von Exubera® ist mit der von subcutan injiziertem (s.c.) Normalinsulin vergleichbar. Allerdings verteuert Exubera® die Behandlung um das Fünffache. Exubera® ist unwirtschaftlich. Außerdem kann wegen der fehlenden Langzeitdaten und des unklaren Risikos im Vergleich zu s.c. Insulin eine Empfehlung zur Verordnung von Exubera® nicht gegeben werden. Patienten oder Patientengruppen, die von der Gabe des inhalierbaren Insulins gegenüber der s.c. Applikation einen klinischen Nutzen haben könnten, konnten in Studien nicht identifiziert werden“.

<p>Inhalierbares Insulin (Stand 2006)</p>	
<p>G-BA: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin (Stand April 2008)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • „ Die Gabe von Sitagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.“
<p>G-BA: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin (Stand Dezember 2008)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • „...„ Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurück gezogen. Die Zulassung der fixen Kombination mit Metformin umfasst nur die Gabe nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie.“ • „ Die Anwendung von Vildagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Vildagliptin eine Alternative sein, siehe auch Therapiehinweis zu Sitagliptin. In diesen Fällen ist der wirtschaftlicheren Fixkombination Metformin/Vildagliptin Vorrang zu geben. “
<p>Cochrane Reviews</p>	

<p>Richter et al. (2008/2009)</p> <p>DPP-4 Inhibitoren (alleine oder in Kombination) vs. Placebo, hypoglykämische Mittel (alleine oder in Kombination)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden 25 RCTs von guter Qualität eingeschlossen mit totalen N= 12.864 (gewertet nach den normalen Kriterien wie Randomisierung, Verblindung, etc.) <p><u>Vergleich (Behandlung von mind. 12 Wochen mit DPP-4 Inhibitoren; Range: 12-52 Wochen):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. Placebo; • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. einzelne Antidiabetika; • Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika vs. andere Kombinationen der Antidiabetika; • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. intensive Lifestyle Interventionen <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert); Nebenwirkungen; gesundheitsbezogene Lebensqualität • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Körpergewicht, [nicht untersuchte Endpunkte bzw. limitierte Daten: β-Zellenfunktion; Mortalität (Gesamtmortalität; Diabetes bezogene Mortalität); Morbidität (Gesamtmorbidität, Diabetes und kardiovaskuläre Morbidität); Kosten] <p>Hauptergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c-Wert (Veränderung Ausgangswert - Wert am Ende der Studie) <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Sitagliptin (6 RCTs) oder Vildagliptin (6 RCTs) versus Placebo:</u> Unter Berücksichtigung aller Studien, zeigte sich eine hohe Heterogenität ($I^2= 65\%$ und 95%) aufgrund japanischer Studien. Nach Ausschluß dieser Studien sag I^2 auf 25%. Stat. signifikanter Vorteil von Sitagliptin und Vildagliptin (\emptyset-Differenz: -0.7 ($95\%: -0.8, -0.6$); $p<0.00001$ / -0.6 ($95\%KI: -0.07, -0.05$); $p<0.00001$). <ul style="list-style-type: none"> - Bei separater Betrachtung von 12 Wochen und 52 Wochen bleiben die DPP-4 Inhibitoren im Vergleich zu Placebo stat. signifikant im Vorteil. ○ <u>Sitagliptin (2 RCTs) oder Vildagliptin (3 RCTs) versus Monotherapie mit anderen Antidiabetika:</u> Stat. signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sitagliptin und Vildagliptin [\emptyset-Differenz: 0.33 ($95\%KI: 0.18-0.48$; $p= 0.000020$) / 0.30 ($95\%KI: 0.14-0.46$; $p<0.00001$)]. ○ <u>Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika versus andere Kombinationen der Antidiabetika:</u> Nur Sitagliptin zeigt einen stat. signifikanten Vorteil (\emptyset-Differenz: -0.40; $95\%KI: -0.47; -0.33$; $p<0.00001$); Vildagliptin zeigt keinen stat. signifikant unterschiedlichen Effekt gegenüber anderen Antidiabetika Kombinationen. • <u>Nebenwirkungen:</u> Statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der Infektionen unter Sitagliptin (RR: 1.15; $95\%KI: 1.02-1.31$, $P=0.03$) gegenüber den Vergleichstherapien, nicht aber unter Vildagliptin. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin) hinsichtlich Therapieabbruchs aufgrund schwerer Nebenwirkungen und ernste Nebenwirkungen. • <u>Gewicht:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Sitagliptin oder Vildagliptin versus Placebo:</u> Signifikante Gewichtsreduktion unter Placebo gegenüber Sitagliptin und Vildagliptin (\emptyset-Differenz: 0.7 kg; $95\%KI: 0.3-1.1$; $p= 0.0002$ / 0.8 kg; $95\%KI: 0.2-1.3$; $p=0.009$).
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Sitagliptin (3 RCTS) oder Vildagliptin (1 RCT) versus Antidiabetika (Monotherapie)</u>: In den meisten Studien trat unter Kontrolle eine statistisch signifikante oder gleichwertige Gewichtsreduktion auf, wenn verglichen wird mit Sitagliptin oder Vildagliptin (Ø-Differenz: Sitagliptin: 0.6; 95%KI: 0.13-1.07; p=0.012 / Vildagliptin: 1.55; 95%KI: 0.19-1.32; p=0.0089). <p><u>Kommentar der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hohe Heterogenität: Japanische Studien, viele unterschiedliche Substanzen bei Vergleich von DPP-4 Inhibitoren in Kombination mit anderen Kombinationstherapien, Unterschiede im Patientenkollektiv (vorbehandelte vs. nicht-vorbehandelte Patienten). • Daten zu klinisch relevanten Endpunkten wie Mortalität und Morbidität fehlen. • Die Aussagen basieren teilweise auf wenigen RCTs.
<p>Sáenz et al. (2005)</p> <p>Metformin Monotherapie vs. Placebo, Sulfonylharnstoffe, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, Thiazolidinedione, Meglitinide nicht-medikamentöse Interventionen, anderen oralen Antidiabetika, Insulin</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs zwischen 1966 - 2003</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden 29 RCTs von guter bis moderater Qualität (A/B) eingeschlossen mit N= 5259 Patienten (gewertet nach den normalen Kriterien wie Randomisierung, Verblindung, etc.) <p><u>Interventionen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin Monotherapie vs. Placebo • Metformin Monotherapie vs. Sulfonylharnstoff • Metformin Monotherapie vs. Thiazolidinedion • Metformin Monotherapie vs. Meglitinid • Metformin Monotherapie vs. Alpha-Glukosidase Inhibitoren • Metformin Monotherapie vs. Nicht-medikamentöse Interventionen (z.B. Diät) • Metformin Monotherapie vs. Andere orale Antidiabetika • Metformin Monotherapie vs. Insulin <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Mortalität und Morbidität (Diabetes bezogene Morbidität, Diabetes bezogene Mortalität, Gesamtmortalität) • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere vaskuläre Erkrankungen, mikrovaskuläre Komplikationen, Gewicht, HbA1c Wert, Lebensqualität, Lipidwerte, Insulinlevel, C-Peptide, Blutdruck, Mikroalbuminurie, glomeruläre Filtrationsrate, renaler Plasmafluss, Nebenwirkungen <p><u>Hauptergebnisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte: Mortalität/Morbidität (basierend auf 5 Studien):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Metformin Monotherapie vs. Sulfonylharnstoffe oder Insulin (basiert auf der UKPDS Studie): Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil</u> gegenüber Sulfonylharnstoffe oder Insulin hinsichtlich jeder Diabetes bezogenen Folge (98/342 vs. 350/951; RR: 0.78; 95%KI: 0.65-0.94; p=0.03) und Gesamtmortalität (50/342 vs. 190/951; RR: 0.73; 95%KI: 0.55-0.97; p=0.03). Hinsichtlich der Endpunkte: Diabetes bezogene Mortalität, Schlaganfall, mikrovaskuläre Komplikationen und periphere vaskuläre Erkrankungen, wurden keine stat. signifikanten Unterschiede berichtet. ○ <u>Metformin Monotherapie vs. Konventionelle Therapie (basiert auf der UKPDS Studie): Metformin zeigte einen stat.</u>

signifikanten Vorteil hinsichtlich der Diabetes bezogenen Folgen (98/342 vs. 160/411; RR: 0.74; 95%KI: 0.60-0.80; p= 0.0036), der Diabetes bezogenen Mortalität (28/342 vs. 44/411; RR: 0.61; 95%KI: 0.40-0.94; p= 0.03), der Gesamtmortalität (50/342 vs. 89/411; RR: 0.68; 95%KI: 0.49-0.93; p= 0.01) und dem Herzinfarkt (39/342 vs. 73/411; RR: 0.64; 95KI: 0.45-0.92; p=0.02). **Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der anderen Endpunkte.**

- Nicht-UKPDS Studien (Metformin vs. Vergleichstherapien; basierend auf vier Studien; Daten zu Gesamtmortalität und ischämischen Herzerkrankung): Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der beiden Endpunkte. Es wurden insgesamt 4 Herzinfarkte berichtet, 2 davon tödlich. **Alle 4** traten in der **Metformin Gruppe** auf (4 vs. 0; RR= 3.58; 95% KI, 0.73-17.52).

- Sekundäre Endpunkte:

- Metformin Monotherapie vs. Sulfonylharnstoffe: Stat. signifikante Unterschiede zugunsten Metformin hinsichtlich des HbA1c (SMD: -0.14; 95%KI: -0.28;0.01; p=0.041; I²=50%); FPG (SMD: -0.16; 95%KI: -0.27,-0.05; p=0.0049; I²= 29%); Gewicht (SMD: -0.45; 95%KI: -0.80,-0.10; p=0.012; I²= 90%); LDL Cholesterin (SMD: -0.29; 95%KI: -0.52,-0.07; p= 0.011; I²= 47%); Triglyzeride (SMD: -0.22; 95%KI: -0.43,-0.02;p=0.034; I²= 58%); Mikroalbuminurie (nur **eine kleine Studie**) (WMD: -53 mg/Tag; 95%KI: -86,-19). **Stat. signifikanter Vorteil unter den Sulfonylharnstoffen hinsichtlich des systolischen Blutdrucks** (SMD: 0.41; 95%KI: 0.17-0.65; p= 0.00081). **Keine stat. signifikanten Unterschiede in den anderen sekundären Endpunkten.**
 - 9 RCTs dokumentierten Nebenwirkungen mit stat. **signifikant mehr** hypoglykämischen Ereignissen unter den **Sulfonylharnstoffen** (34 vs. 126; p=0.04) und **signifikant mehr** Durchfall unter **Metformin** (30 vs. 13; p=0.03).
 - ✓ Diese Ergebnisse sind **konsistent mit Ergebnissen, bei denen nur doppelblinde Studien** berücksichtigt wurden (Subanalyse).
- Metformin Monotherapie vs. Placebo: Statistisch signifikante Vorteile unter Metformin in HbA1c und FPG (SMD: -0.97; 95%KI: -1.27,-0.89; p<.00001; I²= 81% / -0.87; 95%KI: -1.13—0.61; p<0.00001; I²= 78%). **Keine signifikanten Unterschiede in den anderen sekundären Endpunkten.**
 - Nebenwirkungen (basierend auf 6 RCTs): **Stat. signifikant mehr** Auftreten von Durchfall unter **Metformin** (46 vs. 14; p= 0.0005). **Keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich relevanter Nebenwirkungen** wie z.B. Hypoglykämie.
- Metformin Monotherapie vs. Diät: Statistisch signifikante Vorteile unter Metformin hinsichtlich des HbA1c (SMD: -1.06; 95%KI: -1.89, -0.22; p= 0.031; I²= 94%), total Cholesterin (SMD: -0.59; 95%KI: -0.90,-0.27; p= 0.00027)), Insulin (SMD: -1.52; 95%KI: -2.09,-0.94; p<0.00001) und C-Peptide (SMD: -0.85; 95%KI: -0.59,-0.44; p=0.000047). **Keine signifikanten Unterschiede in den anderen sekundären Endpunkten.**
 - Nebenwirkungen: **Unter Metformin stat. signifikant mehr** Auftreten von **Hypoglykämien** (14 vs. 4; p= 0.01).
- Metformin Monotherapie vs. Thiazolidindione: Stat. signifikanter Vorteil unter Metformin hinsichtlich des HbA1c (SMD: -0.28; 95%KI: -0.52,-0.03; p= 0.027). **Keine stat. signifikanten Unterschiede in den weiteren Endpunkten.**
 - Nebenwirkungen: **Keine Studie berichtete Nebenwirkungen.**
- Metformin Monotherapie vs. Insulin: Stat. signifikante Vorteile unter Metformin hinsichtlich dem Körpergewicht (BMI) (SMD: -0.91; 95%KI: -1.44, -0.37; p= 0.00084), total Cholesterin (SMD: -0.77; 95%KI: -1.29-0.24; p= 0.0043), LDL Cholesterin (SMD: -0.83; 95%KI: -1,35, -0.30; p= 0.0022), systolischen Blutdruck (SMD: -0.84; 95%KI: -1.37,-0.31; p= 0.0019), diastolischen Blutdruck (SMD: -1.45; 95%KI: -2.02,-0.88; p<0.00001). **Keine signifikanten Unterschiede in den anderen sekundären Endpunkten.**

	<p>- Nebenwirkungen: Keine Studie berichtete Nebenwirkungen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Metformin Monotherapie vs. Meglitinide</u>: Stat. signifikanter Vorteil unter Metformin hinsichtlich FPG (SMD: -0.31; 95%KI: -0.51,-0.12; p= 0.0017). Keine Unterschiede hinsichtlich der anderen sekundären Endpunkte. <ul style="list-style-type: none"> - Nebenwirkungen: Metformin zeigte eine stat. signifikant höhere Rate an Durchfällen (35 vs. 10; p=0.0002), bei jedoch keinem stat. signifikanten Unterschied hinsichtlich anderer relevanter Nebenwirkungen. ○ <u>Metformin Monotherapie vs. Alpha-Glukosidase Inhibitoren</u>: Stat. signifikanter Vorteil von Alpha-Glukosidase Inhibitoren hinsichtlich dem total Cholesterin (SMD: 1.32; 95%KI: 0.77-1.87; p<0.00001). Keine Unterschiede hinsichtlich der anderen sekundären Endpunkte. <ul style="list-style-type: none"> - Nebenwirkungen: Unter Alpha-Glukosidase Inhibitoren traten stat. signifikant mehr Unterleibsbeschwerden auf (27 vs. 7; p= 0.04). <p><u>Kommentar der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität (mit validen Messinstrumenten) wurde in den Studien nicht getestet. • Teils hohe Heterogenität. • Einschränkungen einiger Studien hinsichtlich Anzahl, Dauer und Patienten.
<p>Goudswaard et al. (2009)</p> <p style="text-align: center;">Insulin vs. Metformin, Sulfonylharnstoffe</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden 20 RCTs von allgemein niedriger methodologischer Qualität eingeschlossen (gewertet nach den normalen Kriterien wie Randomisierung, Verblindung, etc.) <p><u>Interventionen:</u> Insulin Monotherapie (1) einmal, 2) zweimal oder 3) mehrmals täglich vs. Kombinationstherapie Insulin mit anderen oralen Antidiabetika (<i>hier</i>: Sulfonylharnstoffe oder Metformin oder Kombination der beiden)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Primäre Endpunkte:</u> Diabetes bezogene Morbidität, HbA1c-Wert ○ <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Lebensqualität, Hypoglykämierate, Patientenzufriedenheit, Insulinmenge (für gute glykämische Kontrolle), Nebenwirkungen <p><u>Zeitpunkte der Endpunkt Messung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kurzzeit: 2-6 Monate • Mittelfristig: 6-12 Monate • Langzeit: 12 Monate <p>Hauptergebnisse (<i>Hinweis: keine Aussagen zur Diabetes bezogenen Morbidität</i>)</p> <p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>HbA1c-Wert:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine stat. signifikanten Vorteile von Insulin Monotherapie (zwei oder mehr Injektionen) gegenüber einer Kombination

	<p>aus Insulin plus OAD, wenn Insulin als nächtliche Einzelinjektion gegeben wird. Eine Studie zeigte einen stat. signifikanten Vorteil unter Insulin plus Metformin (0.6; p<0.05) gegenüber einer Insulin Monotherapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine Insulin plus Metformin Kombination zeigte eine stat. signifikant größere Verbesserung hinsichtlich des Hb1c-Wertes gegenüber der Kombination Insulin plus Sulfonylharnstoffe (0.6 (-1.9 vs. -2.5; p<0.05). ○ Eine Insulin plus OAD Therapie zeigte einen stat. signifikanten Vorteil (WMD: 0.3; 95%KI: 0.0-0.6; p=0.03; I²= 16,3%) gegenüber der Insulin Monotherapie, wenn Insulin <u>einmal täglich gegeben</u> wird (WMD: 0.4% (95%KI: 0.1-0.8); p=0.03). ○ <u>Eine 2x tägliche Gabe</u> von Insulin (Monotherapie) war nur stat. signifikant im Vorteil verglichen mit einer Kombination aus Insulin und OAD, wenn das Insulin <u>morgendlich als Einzeldosierung</u> gegeben wird (WMD: 0.4% (95%KI: 0.1-0.8); p=0.03). <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Lebensqualität</u> (basierend auf 4 Studien): Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen Insulin Monotherapie und Insulin plus OAD. • <u>Hypoglykämie</u>: Alle bis auf 5 RCTs dokumentierten Hypoglykämien quantitativ oder qualitativ. 13/14 RCTs zeigten keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen einer Insulin Monotherapie und Insulin plus OAD. • <u>Insulinmenge</u>: Insulin plus OAD zeigte eine relative Reduktion von 43% hinsichtlich des täglichen Insulin Bedarfs gegenüber der Insulin Monotherapie. • <u>Gewicht</u> (15 Studien mit Information über Gewicht (Körpergewicht oder BMI)): Unter der Kombinationstherapie mit nächtlichem NPH Insulin (vorausgesetzt es wurde Metformin Monotherapie oder in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegeben) wurde eine stat. signifikant geringere Gewichtszunahme im Vergleich zu Insulin Monotherapie dokumentiert (keine Signifikanzangabe). Alle anderen Vergleiche waren nicht stat. signifikant. Trend zu einer größeren Gewichtszunahme unter Insulin plus Sulfonylharnstoff vs. Insulin (nächtlich) Monotherapie. (<i>Hinweis: Aufgrund einer hohen Heterogenität zwischen den meisten Studien, war eine gepoolte Analyse nur in drei Subgruppen möglich</i>). <p><u>Kommentar FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine der Studien testete auf klinisch relevante Endpunkte wie Diabetes bezogene Komplikationen, Diabetes bezogene Mortalität oder Morbidität. • Viele Studien mit kleinem Stichprobenumfang und unzureichender Nachbeobachtungszeit.
<p>Van de Laar et al. (2009)</p> <p>Alpha-Glukosidase Inhibitoren</p> <p>vs.</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2003. Es wurden 41 Studien (N=8130 Patienten) eingeschlossen (gewertet nach den üblichen Parametern: Randomisierung, Verblindung...etc.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 Studien waren von guter Qualität (Grad A), 5 Studien von moderater Qualität (Grad B) und der Rest von mangelhafter Qualität (Grad C) <p><u>Interventionen:</u> Monotherapie mit Alpha-Glukosidase Inhibitoren (Acarbose, Miglitol, Voglibose, Emigliate) versus anderer Therapien: Placebo; Sulfonylharnstoffe (z.B.: Glibenclamid); Thiazolidinedione (z.B.: Pioglitazon); Meglitinide (z.B.: Nateglinid); Biguanide (z.B.: Metformin); Insulin; jede andere pharmakologische Intervention; Konventionelle Therapie (z.B. Diät)</p>

<p>Placebo; Sulfonylharnstoffe Thiazolidinedione; Meglitinide; Biguanide; Insulin; jede andere pharmakologische Intervention; Konventionelle Therapie</p>	<p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Endpunkte: Mortalität, Diabetes bezogene Mortalität, Gesamtmortalität, Diabetes bezogene Komplikationen, Lebensqualität • Sekundäre Endpunkte: Glykämische Kontrolle (glykosyliertes Hämoglobin), Plasma Lipide, Nüchtern- und postprandialer Insulinwert, C-Peptide, Körpergewicht, Nebenwirkungen <p>Ergebnisse (Hinweis: Zu Placebo und zu anderen Interventionen. Zu einem Vergleich von Alpha-Glukosidase Inhibitoren gegenüber anderen Therapien lagen nur Studien zu Acarbose vs. Sulfonylharnstoffen vor (Ergebnisse nur zu diesem Vergleich wiedergegeben))</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität, Morbidität und Lebensqualität: → Nur wenige Daten zu Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. • Glykosolisiertes Hämoglobin: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gegen Placebo: Alpha-Glukosidase Inhibitoren zeigten einen stat. signifikant senkenden Effekt (Acarbose: -0.8 (95%KI: -0.9,-0.7; basierend auf 28 Studien / Miglitol: - 0.7% (95%KI: -0.9,-0.4, basierend auf 7 Studien und für Voglibose: -0.5% (95%KI: -0.6 , -0.3), basierend auf nur einer Studie), wenn verglichen wird mit Placebo. ○ Acarbose vs. Sulfonylharnstoff: Keine stat. signifikanten Unterschiede. <p>→ In Studien mit einer Beobachtungsdauer von > 24 Monaten wurde eine durchschnittliche Reduktion des glykosyliertem Hämoglobin von -0.5% gezeigt.</p> <p>→ Hinweis auf große UKDPS Studie (N= 1946 Patienten): Nach drei Jahren nahmen noch 39% der Patienten in der Acarbose Gruppe und 59% der Patienten in der Placebogruppe die Studienmedikation. In der Intention-to-treat Population wurde eine Reduktion des glykosolisiertem Hämoglobin von 0.2% (p=0.003) gefunden. Werden nur die Patienten berücksichtigt, welche die Studienmedikation bis zum Ende einnahmen, wird eine Reduktion von 0.5% angezeigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nüchtern- und postprandialer Insulinwert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gegen Placebo: Wenn verglichen wird mit Placebo zeigten Alpha-Glukosidase Inhibitoren einen stat. signifikante senkenden Effekt (Acarbose: Nüchterninsulinwert: -1.1 mmol/L (95%KI: -1.4,-0.9); basierend auf 28 Studien) ; Miglitol: - 0.5 mmol/L; 95%KI: -0.9 , -0.2; basierend auf 2 Studien und Voglibose: -0.6 mmol/L; 95%KI: 1.0 , -0.2, basierend auf nur einer Studie / postprandialer Insulinwert: Acarbose: -2.3 mmol/L (95%KI: -2.7,-1.9); für Miglitol wurde kein stat. signifikantes Ergebnis berichtet (basierend auf 2 Studien). Voglibose zeigte einen stat. signifikanten Effekt (postprandialer Insulinwert: -2.4 mmol/L (95%KI: -3.0 ; -1.8; basierend auf einer Studie). ○ Acarbose vs. Sulfonylharnstoff: Acarbose zeigte einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich des Nüchterninsulinwertes (basierend auf 7 Studien: -25 pmol/L, 95%KI: -43; -6) und Post-load Insulin (Basierend auf 7 Studien; -133 pmol/L, 95%KI: -185; -82). Nur eine Studie verglich Miglitol vs. Sulfonylharnstoff und fand heterogene Ergebnisse hinsichtlich des Nüchterninsulinwertes (Anstieg von 28 pmol/L). • Körpergewicht: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gegen Placebo: Alpha Glukosidase Inhibitoren zeigten nur einen minimalen Effekt auf das Körpergewicht. Acarbose zeigte einen stat. signifikant senkenden Effekt auf den BMI (-0.2 kg/ m² (basierend auf 13 Studien, 95% KI: -0.3,-0.1), jedoch nicht auf das Körpergewicht. ○ Acarbose vs. Sulfonylharnstoff: Keine stat. signifikanten Unterschiede.
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Nebenwirkungen:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Gegen Placebo:</u> Stat. signifikant mehr Nebenwirkungen unter Acarbose (OR: 3.4 (oder RR: 1.4); 95%KI: 3.4 -4.4 basierend auf 23) und Migliitol (OR: 4.0; 95%KI: 1.7 - 9.5; basierend auf 7 Studien). Diese sind vor allem bestimmt durch gastrointestinale Symptome (OR: 3.30 (RR: 1.8; 95%KI: 2.2 – 4; basierend auf 4 Studien). ○ <u>Acarbose vs. Sulfonylharnstoff:</u> Stat. signifikant mehr Nebenwirkungen unter Acarbose (OR: 4.0; 95%KI: 2.0 - 7.8; basierend auf 7 Studien). <p><u>Kommentar der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Daten zum Vergleich der Alpha-Glukosidase Inhibitoren gegenüber anderen Antidiabetika außer gegen Sulfonylharnstoffe. • Studien mit einem Vergleich von Acarbose vs. Sulfonylharnstoff, wählten teilweise keine adäquaten Vergleiche (z.B.: fixe Dosierung vs. individuell angepasste Dosierungen).
Systematische Reviews/HTAs	
<p>Van de Laar et al. (2005)</p> <p>Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo. Sulfonylharnstoff</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2003 nach RCTs mit Alpha-Glukosidase Inhibitor Monotherapie (hier mit Acarbose, Miglitol, Voglibose).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden 41 RCTs eingeschlossen. Alle bis auf drei Studien waren von adäquater Qualität (LoE: A/B). <p><u>Vergleich:</u> Jede andere Intervention</p> <p><u>Endpunkte:</u> Mortalität, Morbidität, glykämische Kontrolle, Insulinlevel, Plasmalipide, Gewicht, Nebenwirkungen</p> <p><u>Hauptergebnisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mortalität und Morbidität</u> (basierend auf drei Studien): Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen einer Alpha-Glukosidase Inhibitor Monotherapie und Kontrolle. • <u>Glykämische Kontrolle (<i>Hinweis: nur Daten zu Acarbose</i>):</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo:</u> Sowohl Acarbose als auch Miglitol zeigten einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber Placebo (0.77% (95% KI: 0.64–0.90 / 0.68%; 95%KI: 0.44–0.93). • <u>Acarbose vs. Sulfonylharnstoffen:</u> Nicht stat. signifikante Vorteile unter Sulfonylharnstoffe (0.38%). • <u>FBG/ Nüchterninsulin/postprandialer Insulinwert/postprandialer Blutglukosewert:</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo:</u> Acarbose zeigte einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich des postprandialen Insulinwertes (40.8 mmol/l; 95% KI 21.0 –50.6); Migliitol und Voglibose zeigten einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich des FBG (Migliitol: 0.52 mmol/l (2 Studien; 95% KI: 0.16–0.88 / Voglibose: 0.60 mmol/l (1 Studie; 95% KI

	<p>0.23–0.97). Acarbose und Voglibose zeigten einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich des postprandialen Blutglukosewertes (Acarbose: 22 Studien; 2.32 mmol/l; KI; 95% CI 1.92–2.73 / Voglibose: 2.40 mmol/l (1 Studie; 95% KI 1.83–2.97).</p> <p>- Bei einer <u>Acarbose Dosierung von mehr als 50 mg (3x täglich)</u>, wurden keine stat. signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der glykämischen Kontrolle berichtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Acarbose vs. Sulfonylharnstoffe</u>: Stat. Signifikanter Vorteil unter Acarbose gegenüber Sulfonylharnstoffe, hinsichtlich des Nüchterninsulinwertes (24.8 mmol/l (basierend auf 7 Studien; N= 486; 95% KI: 6.3– 43.3) und Post-load Insulin (133.2 mmol/l (basierend auf 7 Studien; N= 483;95% KI: 81.8 –184.5)). <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gewicht</u>: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo</u>: Acarbose zeigte stat. signifikante Vorteile hinsichtlich des BMIs gegenüber Placebo (0.17 kg/m²; 95% KI 0.08–0.26) aber nicht hinsichtlich dem Körpergewicht. • <u>Acarbose vs. Sulfonylharnstoffe</u>: Keine stat. signifikanten Unterschiede. • <u>Nebenwirkungen</u>: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo</u>: Stat. Signifikant mehr Nebenwirkungen unter Acarbose (OR: 3.37; 95%KI:2.60-4.36) und Miglitol (OR: 4.01; 95%KI: 1.69-9.52). • <u>Acarbose vs. Sulfonylharnstoffe</u>: Stat. Signifikant mehr Nebenwirkungen unter Acarbose (OR: 3.95; 95%KI: 2.00-7.80). <p><u>Kommentar der Autoren</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Siehe Kommentar Cochrane Review: van de Laar (2006).
<p>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2007)</p>	<p>Systematische Literaturrecherche zwischen 1966-2006 nach primär Studien und system. Reviews (<i>→auch Beobachtungsstudien</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Es wurden 28 systematische Reviews und 216 primäre Literaturquellen eingeschlossen. <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Klinisch relevante Endpunkte</u>: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität (<i>Hinweis: Keine ausreichende Datenlage zu diesen Endpunkten.</i>) ▪ <u>Weitere Endpunkte</u>: <ul style="list-style-type: none"> • <u>HbAc1</u>: Die meisten oralen Antidiabetika (Thiazolidindione, Sulfonylharnstoffe, Metformin und Repaglinid) zeigten vergleichbare Reduktionen des HbAc1 Wertes (Absolute Reduktion: 1 %) gegenüber einer weiteren Substanz als Monotherapie. (→ Indirekte Daten zeigen das Nateglinid und Alpha-Glukosidase Inhibitoren als Monotherapie weniger wirksam waren (Absolute Reduktion: 0.5%). Kombinationstherapien zeigen eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu einer Monotherapie. • <u>Gewicht</u>: Bei den meisten oralen Antidiabetika (Thiazolidindione, Sulfonylharnstoffe und Repaglinid) trat eine Gewichtszunahme ein (1-5 kg). Unter Metformin und Acarbose wurde kein Effekt berichtet, wenn verglichen wurde

Alle oralen
Antidiabetika

gegen Placebo.

- Blutdruck (Systolisch/diastolisch): Die meisten oralen Antidiabetika zeigten einen **ähnlich minimalen Effekt auf den Blutdruck (<5mm Hg)**. Es lagen **zu wenig Studien** zu **Meglitinide** und **Acarbose** mit anderen oralen Antidiabetika vor um eine **Aussage treffen** zu können.
- LDL/HDL/Triglyzeride: **Thiazolidindion** führten zu einem **Anstieg von LDL (10 mg/dL)**, **Metformin** hingegen zeigte einen **LDL senkenden Effekt (10 mg/dL)**. **Sulfonylharnstoffe** verglichen mit Repaglinid und Alpha-glukosidase Inhibitoren, **zeigten ähnliche Effekte auf LDL**. **Zu wenige Studien** bezüglich **Nateglinid** lagen vor um eine **Aussage treffen zu können**. **Metformin, Sulfonylharnstoffe und Meglitinid** (*Hinweis: zu wenig Studien*), hatten nur einen **geringen Effekt** auf den HDL. **Nur Thiazolidindione zeigten einen HDL steigernden Effekt**, wenn **verglichen wurde mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen**. **Kombinationstherapien mit Thiazolidindione zeigten einen ähnlichen Effekt auf den HDL wie eine Thiazolidindione Monotherapie**. Eine **Kombinationstherapie ohne Thiazolidindione** zeigte nur **geringe Effekte auf den HDL**. Die meisten oralen Antidiabetika (**Pioglitazon, Metformin, Sulfonylharnstoffe, Acarbose und Repaglinid**) **senkten den Triglyzeridwert**. **Rosiglitazon** führte zu einem **Anstieg**. **Zu wenig Studien** lagen zu **Nateglinid** vor, um eine **Aussage treffen** zu können.
- Mikrovaskuläre Komplikationen: **Nur wenig Studien hierzu vorhanden**. In der **UKPDS Studie** zeigte **Glibenclamid einen verminderten Bedarf an Photokoagulation und einen schützenden Effekt hinsichtlich mikrovaskulärer Komplikationen** (kombiniert: **Retinopathie plus Nephropathie**), wenn verglichen wird mit konventioneller Therapie (Diät). **Metformin zeigte keinen Effekt** hinsichtlich Nephropathie gegenüber der konventionellen Therapie. Unter **Pioglitazon gab es Hinweise auf einen besseren Kurzzeitnutzen hinsichtlich Nephropathie gegenüber Metformin** (basieren auf 2 RCTs).
- Hypoglykämien: **Mehr hypoglykämische Ereignisse unter den Sulfonylharnstoffen** (vor allem unter **Glyburid**) gegenüber anderen oralen Antidiabetika (außer Repaglinid; ähnlich hohes Risiko) (0-58 % Sulfonylharnstoffe vs. 0-21% Metformin / 0-24% Thiazolidinedione; **Absolute Risikodifferenz: 5-10% wenn Sulfonylharnstoffe verglichen werden mit Metformin oder Thiazolidinedione**). **Glyburid/Glibenclamid zeigten ein höheres Risiko auf Hypoglykämien im Vergleich zu anderen Sulfonylharnstoffen (Absolute Risikodifferenz: 2%)**. Das Risiko war **höher** unter einer **Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen**, wenn verglichen wurde gegen eine Metformin oder Sulfonylharnstoff Monotherapie. **Keine ausreichenden Daten zu Acarbose oder Nateglinid** im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika.
- Andere Nebenwirkungen (gastrointestinale Ereignisse, ALT-Level, kongestive Herzinsuffizienz, Ödeme, Laktatazidose, Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie): **Mehr gastrointestinale Ereignisse unter Metformin und Acarbose** gegenüber anderen oralen Antidiabetika. Keine ausreichenden Daten zum ALT-Level. **Risiko auf kongestive Herzinsuffizienz, Ödeme und Anämie war höher unter den Thiazolidinedione**, wenn verglichen wurde mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen (bzw. anderen oralen Antidiabetika).

	<p><u>Kommentar FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Berücksichtigung von Beobachtungsstudien • Teilweise basieren die Ergebnisse auf indirekten Vergleichen.
<p>Bennett et al. (2011)</p>	<p>➤ Update des systematischen Reviews von der Agency for Healthcare Research and Quality (2007)</p> <p>Systematische Literaturrecherche bis Dezember 2010. Es wurden seit dem vorherigen systematischen Review noch 2 RCTs und 39 weitere Studien (z.B. Beobachtungsstudien) eingeschlossen.</p> <p>Zwei zusätzlichen RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ADOPT Studie:</u> Doppelblinde Studie mit N= 4360 Patienten (mediane Studiendauer: 4 Jahre); Vergleich: Metformin, Rosiglitazon oder Glyburid. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Primärer Endpunkt:</u> Zeit bis zum Versagen der Monotherapie ○ <u>Ergebnisse:</u> Es wurden in allen drei Gruppen vergleichbare Ereignisraten hinsichtlich der Gesamtmortalität, kardiovaskulären Mortalität/Morbidität und Schlaganfällen berichtet. • <u>RECORD Studie:</u> Vergleich Kombinationstherapie Rosiglitazon plus Metformin bzw. Rosiglitazon plus Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin plus Sulfonylharnstoff. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Primärer Endpunkt:</u> Kardiovaskuläre Mortalität (einzige Studie mit diesem primären Endpunkt). ○ <u>Ergebnisse:</u> Keine Unterlegenheit von Metformin plus Sulfonylharnstoff hinsichtlich des primären Endpunktes (bestimmt durch Krankenhauseinweisungen und kardiovaskuläre Mortalität (HR: 1.08; 95%KI: 0.89-1.31). <p><u>Allgemein:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse dieses Updates mit neu eingeschlossenen Studien, bestätigt die Ergebnisse des systematischen Reviews von 2007 (siehe: <i>AHRQ.2007</i>). • Keine ausreichenden Langzeitdaten zu klinisch relevanten Endpunkten wie Mortalität und Morbidität. <p><u>Kommentar der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Viele Studien hatten einen kleinen Stichprobenumfang und waren von kurzer Dauer.
<p>Monami et al. (2009)</p> <p>DPP-4 Inhibitoren</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008 (publiziert/nicht publiziert) zu Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p><u>Vergleich:</u> DPP-4 Inhibitoren vs. Placebo oder einer anderen aktiven Vergleichstherapie (andere orale Antidiabetika und/oder Insulin (Behandlungsdauer > 12 Wochen)</p> <p><u>Endpunkte:</u> HbA1c Wert, Hypoglykämien, andere Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse (Hinweis: zu Saxagliptin nur Phase II Studien vorhanden):</p>

<p>vs. andere aktive Vergleichsthera- pien</p>	<ul style="list-style-type: none"> <p>HbA1c Wert: Sitagliptin und Vildagliptin zeigten eine stat. signifikante Reduktion des HbA1c Wertes (bei publizierten Studien, Trend bei unpublizierten Studien), wenn verglichen wurde gegen Placebo (publizierte Studien: -0.70 (-0.80, -0.59); $p < 0.001$ / unpublizierte Studien (basierend auf 4 Studien): -0.68 (-1.57-0.21); $p = 0.21$). Zu Saxagliptin keine separate Analyse, da nur eine Studie vorhanden. Ähnliche Ergebnisse wurden sowohl bei einer Monotherapie als auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika berichtet, wenn verglichen wird mit Placebo. In den Studien mit aktiven Vergleichstherapien, zeigten DPP-4 Inhibitoren einen vergleichbaren Effekt gegenüber Thiazolidinedion. Sulfonylharnstoffe und Metformin hingegen waren den DPP-4 Inhibitoren in ihrer Wirksamkeit überlegen. Zu Acarbose konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da nur eine Studie verfügbar war.</p> <p>Körpergewicht: DPP-4 Inhibitoren zeigten keinen stat. signifikanten Effekt auf den BMI, wenn verglichen wurde mit Placebo. Es wurde jedoch eine stat. Signifikanz zugunsten der DPP-4 Inhibitoren erreicht, wenn verglichen wurde mit Thiazolidinedion (-0.2 (-0.3,-0,1) kg/m²; $p = 0.008$). Aufgrund unzureichender Datenlage zu diesem Endpunkt, waren keine Analysen mit anderen oralen Antidiabetika möglich.</p> <p>Hypoglykämie: Vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien unter DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin), wenn verglichen wird mit Placebo oder diese in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin gegeben werden. Bei einem direkten Vergleich zwischen DPP-4 Inhibitoren und Sulfonylharnstoffe, zeigten DPP-4 Inhibitoren ein stat. signifikant geringeres hypoglykämisches Risiko (keine Signifikanzangabe); nicht aber gegenüber Thiazolidinedion. Alle Studien berichteten schwere Hypoglykämien unter Sitagliptin (N=6) und Vildagliptin (N=4). Drei weitere Studien berichteten schwere Hypoglykämien bei 5 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. 9 Patienten in den Vergleichsgruppen (alle behandelt mit Sulfonylharnstoffen). Keine schweren Hypoglykämien unter Vildagliptin vs. 5 unter den Vergleichstherapien (alle Placebo). Schwere hypoglykämische Ereignisse unter Vildagliptin traten nur in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auf.</p> <p>Andere Nebenwirkungen: DPP-4 Inhibitoren zeigten kein stat. signifikant erhöhtes Gesamtrisiko auf andere Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit Placebo oder Thiazolidinedion. Gegenüber Sulfonylharnstoff und Alpha-Glukosidase Inhibitoren zeigten die DPP-4 Inhibitoren eine stat. signifikant geringere Inzidenz (Sulfonylharnstoff: 0.64; 95%KI: 0.51-0.80; $p < 0.001$; N= 2 Studien / Alpha-Glukosidase Inhibitor: 0.51; 95%KI: 0.39-0.67; $p < 0.001$; N= 2 Studien). Bei Metformin zeigte sich ein grenzwärtiges Ergebnis (0.78; 95%KI: 0.61-1.00; $p = 0.050$). - Keine Unterschiede hinsichtlich des Mortalitätsrisikos zwischen DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien. - Keine Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse zwischen DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien.</p>
--	---

	<p>- Stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Entzündungen im Nasenrachenraum unter Sitagliptin (keine Signifikanzangabe), nicht aber unter Vildagliptin.</p>
<p>Belsey et al. (2008)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs zu Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 die eine zusätzliche Sulfonylharnstoff Therapie bekamen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 RCTs eingeschlossen mit N=1363 Patienten <p><u>Voraussetzung dieser Studie:</u> Unzureichende Blutzuckerkontrolle nach einer max. Behandlung mit Metformin</p> <p><u>Endpunkte:</u> HbA1c-Wert, FPG, Hypoglykämierate, Gewichtszunahme</p> <p><u>Studiendauer:</u> ≥16 Wochen</p> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>HbA1c / FPG:</u> Es zeigte sich ein durchschnittlicher Unterschied des HbA1c-Wertes um 0.91% (0.71-1.11; p= 0.00011) und ein durchschnittlicher Unterschied des FPG von 1.8 mmol/l (95%KI: 1.1-2.5; p= 0.0026), wenn gegen den Ausgangswert verglichen wird. Die HbA1c Reduktion bewegte sich in einem Bereich von 0.57-1.50 %. • <u>Hypoglykämie:</u> Der Anteil Patienten die eine symptomatische Hypoglykämie berichteten lag zwischen 10.9% und 72.5%, bei jedoch stat. signifikanter Heterogenität zwischen den Studien (p<0.00001). Es zeigte sich in der gepoolten Analyse ein stat. signifikant vermehrtes Auftreten an Hypoglykämien unter Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber den anderen Vergleichstherapien [(basierend auf 2 Studien mit Metformin allein als Vergleichstherapie, basierend auf 2 Studien mit Vergleichstherapie Sitagliptin oder Vildagliptin, basierend auf einer Studie mit Nateglinid) (OR: 5.3; 95%KI: 1.7-16.3; p= 0.03)]. • <u>Gewichtszunahme:</u> Keine gepoolte Analyse möglich. Zwei Studien mit Vergleichstherapie Metformin: Gewichtsreduktion unter Metformin zu verzeichnen. Studien zu Sitagliptin zeigten einen neutralen Effekt auf das Körpergewicht und zwei Studien mit Thiazolidindion als Vergleichstherapie, zeigten eine Gewichtszunahme unter Thiazolidindion. <p><u>Kommentar Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandlung mit Metformin war zwischen den Studien <u>und</u> zwischen den Patienten in den Studien unterschiedlich. • Unterschiede in Einschlusskriterien der Studien: Stat. signifikante Unterschiede in Ausgangs- HbAc1 und FPG-Wert der Patienten (p<0.00001). • Keine Aussagen/Studien zu Sulfonylharnstoff Monotherapie oder wenn Sulfonylharnstoffe in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika <u>außer Metformin</u> gegeben wird. • Ergebnisse in dem Review waren nicht immer die primären Endpunkte der Studien.

<p>Phung et al. (2010)</p> <p>Alle oralen Antidiabetika</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis Januar 2007 nach RCTs zu Evaluation von nicht-insulinbasierte Antidiabetika in Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus bei denen keine ausreichende Blutzuckersenkung nach einer Metformin Monotherapie erzielt wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Es wurden 27 RCTs eingeschlossen (N= 11198 Patienten) <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle oralen Antidiabetika [(Sulfonylharnstoffe: 0.79; CrI:0.62-0.97); Glinide: 0.65; CrI: 0.36-0.97); Thiazilidinedione (0.85; CrI: 0.66-1.08); AGIs (0.64; CrI: 0.26%-1.03); DPP-4 Inhibitoren (0.78; CrI: 0.64-0.93); GLP-1 Agonisten (0.97; CrI: 0.65-1.30)] zeigen ähnliche Reduktionen hinsichtlich des HbA1c-Wertes, wenn verglichen wird gegen Placebo. ○ <u>Baseline HbA1c Wert < 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und DPP-4 Inhibitoren. ○ <u>Baseline HbA1c Wert > 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. ○ <u>Dauer 12-14 Wochen:</u> Größere Reduktion mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und Dpp-4 Inhibitoren. ○ <u>Dauer > 24 Wochen:</u> Größere Reduktion verbunden mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. ○ Thiazilidinedion, Sulfonylharnstoff und Glinide waren mit einer Gewichtszunahme assoziiert (Sulfonylharnstoffe: 2.6 kg; CrI: 1.15-2.96 / Glinide: 1.77 kg; CrI: 0.46-3.28 / Thiazolidinedione: 2.98 Kg; CrI: 0.98-3.17). ○ GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und DPP-4 Inhibitoren waren mit einem Gewichtsverlust oder einem neutralen Effekt assoziiert. ○ Sulfonylharnstoffe und Glinide zeigten ein höheres Risiko auf Hypoglykämien, wenn verglichen wurde mit Placebo (Sulfonylharnstoffe: RR: 4.57; CrI: 2.11-11.45 / Glinide: RR: 7-50; CrI: 2.12-41.52). Thiazolidinedione, GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, und DPP-4 Inhibitoren waren nicht mit einem erhöhtem Risiko auf Hypoglykämien assoziiert, wenn verglichen wird mit Placebo.
<p>Gangij et al. (2007)</p> <p>Glyburid vs. anderes Sekretagogum oder Insulin</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche zwischen 1966-2005 nach RCTs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden 21 Studien eingeschlossen. <p><u>Vergleich:</u> Glyburid (= Synonym für Glibenclamid) Monotherapie vs. Monotherapie mit einem anderen Sekretagogum oder Insulin</p> <p><u>Endpunkte:</u> Hypoglykämierate, glykämische Kontrolle (<i>hier: Alle Studien nur im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen</i>), kardiovaskuläre Ereignisse, Körpergewicht, Mortalität</p> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Glyburid vs. ein anderes Sekretagogum /Sulfonylharnstoffe:</u> Glyburid zeigte ein stat. signifikant erhöhtes Risiko mind. ein 52%ig hypoglykämisches Ereignis zu erfahren im Vergleich zu einem anderen Sekretagogum (RR: 1.52; 95%KI: 1.21, 1.92) und ein 83%ig erhöhtes Risiko gegenüber anderen Sulfonylharnstoffen (RR: 1.83; 95%KI: 1.35-2.49). Die Ergebnisse zeigten eine 80%ige höhere Hypoglykämierate, im Vergleich zu einem anderen Sekretagogum (RR: 1.80; 95%KI: 1.06-3.09; I²= 76.8). Glyburid vs. andere Sulfonylharnstoffe zeigten eine 44%ig höhere Hypoglykämierate (RR: 1.44; 95%KI: 1.13-1.85). Es wurde kein signifikantes Ergebnis zu den anderen Endpunkten gefunden, wenn Glyburid gegen ein anderes Sekretagogum getestet

	<p>wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glyburdi vs. Insulin: Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich dem Hypoglykämierisiko; Insulin verbunden mit Gewichtszunahme (2.28 kg). <p><u>Kommentar der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleiche ausschließlich mit Glyburid. • Teils große Variabilität zwischen den Studien hinsichtlich 'lost to follow up' (0-37%). • Methode der Randomisierung und Rekrutierung selten in den Studien beschrieben. • Kurze Nachbeobachtungszeit in den meisten Studien.
<p>van Avendonk et al. (2009)</p> <p>Insulintherapie mit/ vs. andere orale Antidiabetika</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2000 und 2008 nach einer Insulintherapie mit oder ohne einer Kombinationstherapie mit anderen oralen Antidiabetika (<i>Hinweis: keine Metaanalyse zu den identifizierten Studien</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden 78 RCTs identifiziert. • <p><u>Endpunkte:</u> Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert), Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombinationstherapie Insulin plus Metformin und /oder Sulfonylharnstoff zeigt einen Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und gleichzeitig geringerer Gewichtszunahme, Insulin Bedarf und Hypoglykämien wenn gegen Insulin Monotherapie verglichen wird. • Langwirksame Insulin Analoga in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika sind mit gleichwertiger glykämischen Kontrolle und weniger hypoglykämischen Ereignissen verbunden, wenn verglichen wird mit NHP Insulin. • Es wurde eine bessere glykämische Kontrolle mit einer Premix Insulin Therapie erzielt, wenn verglichen wird gegen langwirksame Insuline (einmal täglich), bei jedoch gleichzeitig erhöhtem Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen unter Premix Insulin Therapie. • Premix Analoga verglichen mit Premix Humaninsulin zeigen einen gleichwertigen Effekt auf den HbA1c-Wert, bei gleichzeitig niedrigerem postprandialen Glukoselevel und ohne einen negativen Effekt auf das Körpergewicht oder hypoglykämischen Ereignissen. <p><u>Kommentar der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine der Studien testete auf Langzeiteffekte wie z.B. mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen. • Lebensqualität wurde in kaum einer Studie als Endpunkt berichtet.

<p>Mukai et al. (2007)</p> <p>Sulfonylharnstoff</p> <p>vs.</p> <p>Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff plus Biguanid-Derivat oder Alpha-Glukosidase Inhibitor oder Thiazolidinedion</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 1966 und 2004</p> <p><u>Vergleich:</u> Sulfonylharnstoff Monotherapie vs.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.) Sulfonylharnstoff plus Metformin (N=3 Studien) 2.) Sulfonylharnstoff plus Alpha-Glukosidase Inhibitoren (Acarbose, Miglitol; N= 5 Studien) 3.) Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindione (Rosiglitazon, Pioglitazon; N= 5 Studien) <p><u>Endpunkte:</u> HbA1c (primär) und Gesamtcholesterin, Triglyzeride, HDL-C, LDL-C, Gewicht (sekundär), Nebenwirkungen (Hypoglykämierate, Durchfall, Ödeme, Leberschäden)</p> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>HbA1c:</u> Die Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff plus den anderen Vergleichstherapien zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der Sulfonylharnstoff Monotherapie (p<0.00001). • <u>Körpergewicht:</u> Die Sulfonylharnstoff Monotherapie zeigte ein stat. signifikante Gewichtsabnahme gegenüber einer Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff plus Metformin und Sulfonylharnstoff plus Thiazolidinedione (p= 0.01; p<0.00001). • <u>Gesamtcholesterin:</u> Keine stat. signifikanten Ergebnisse bzw. ausreichenden Daten. • <u>Triglyzeride:</u> Die Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff plus Thiazolidinedione zeigte eine stat. signifikante Reduktion gegenüber einer Sulfonylharnstoff Monotherapie. Gegenüber den anderen Kombinationstherapien konnte aufgrund unzureichender Datenlage nicht getestet werden. • <u>HDL-C & LDL-C:</u> Die Sulfonylharnstoff Monotherapie zeigte eine stat. signifikante Abnahme hinsichtlich des HDL-C gegenüber der Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff plus Thiazolidinedione (p=0.00001). Zu LDL-C wurden keine stat. signifikanten Ergebnisse identifiziert. • <u>Durchfall:</u> Stat. signifikant mehr Durchfälle unter Sulfonylharnstoff plus Alpha-Glukosidase Inhibitoren gegenüber einer Sulfonylharnstoff Monotherapie (p= 0.01). • <u>Nebenwirkungen:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypoglykämien: Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion gegenüber Sulfonylharnstoff Monotherapie (p= 0.00001). ○ Ödeme: Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Sulfonylharnstoff plus Thiazolidinedion gegenüber Sulfonylharnstoff Monotherapie (p= 0.00001).
--	--

<p>Karasik et al. (2008)</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2005-2007 (sowohl Phase II als auch Phase III Studien)</p> <p><u>Ergebnisse (Studienergebnisse einzeln wiedergegeben):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Studien zu Monotherapie, Initial- Kombinationstherapie und Add- on Therapie zeigen, dass Sitagliptin einen vorteilhaften Effekt auf die glykämische Kontrolle (nüchtern und postprandial), bei gleichzeitig vergleichbarem Nebenwirkungsprofil verglichen zu Placebo hat. Sitagliptin zeigt ein geringeres Risiko auf Hypoglykämien oder gastrointestinale Ereignisse, bei einem neutralem Effekt auf das Körpergewicht (zusätzlich positive Effekte auf den Surrogatendpunkt: β-Zellenfunktion).
<p>Johnson et al. (2009)</p>	<p>Systematische Literaturrecherche zwischen 2005 bis 2007 nach Studien zu Vildagliptin</p> <ul style="list-style-type: none"> Es wurden neun (doppel blinde, multizentrisch, parallel Gruppen) RCTs eingeschlossen (2 Studien waren dose-finding Studien und 5 Studien waren Kombinationstherapie - Studien). <p><u>Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c Wertes (Ausgangswert vs. Wert am Ende der Studie)</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Vildagliptin zeigte stat. signifikante Reduktionen des HbA1c-Wertes im Vergleich zu Placebo, wenn es als Monotherapie oder (N= 2500; 0.6-1%) in Kombination mit anderen Glukose senkenden Substanzen eingesetzt wird (durchschnittliche Reduktion: 0.7%; N= 2119). Es gelingt Vildagliptin nicht eine Nichtunterlegenheit nachzuweisen, wenn verglichen wird mit Metformin oder Rosiglitazon. Unter Sitagliptin traten vermehrt Ödeme und Harnwegsinfektionen auf.</p> <p><u>Kommentar der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Unterschiede in den Dosierungen . In den meisten Studien kurze Studiendauer (24- Wochen). Studienqualität zeigt teilweise Mängel (z.B.: keine Beschreibung der Randomisierung).
<p>Frederich et al. (2010)</p>	<p>Systematische Bewertung der 8 RCTs zu Saxagliptin (Phase II und III Studien) mit N= 4607 Patienten (Saxagliptin N= 3356; Vergleichstherapie N= 1251 (Placebo N= 656; Metformin N= 328; auftritiertes Glyburid N= 267)</p> <p><u>Endpunkt:</u> Risiko auf kardiovaskuläre Ereignisse ('experienced' vs. 'investigator reported')</p> <p><u>Ergebnisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> '<u>Experienced</u>': Es wurden weniger (nicht stat. signifikant; RR: 0.59; 95%KI: 0.35-1.00) kardiovaskuläre Ereignisse (Krankenhauseinweisung und Todesfälle) unter Saxagliptin berichtet [(Saxagliptin (N= 3356): 38/61 (1.1%) vs. Vergleichstherapien (N= 1251): 23/61 (1.8%)]. '<u>Investor reported</u>': Unter Saxagliptin stat. signifikant seltener (kombiniert: kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) (Saxagliptin (N= 3356): 23/41 (0.7%) vs. Vergleichstherapien (N= 1251): 18/41 (1.8%); Cox RR: 0.44; 95%KI: 0.24-0.82). <ul style="list-style-type: none"> <u>Verblindete retrospektive 'bestätigte Ereignisse'</u>: Kombinationsendpunkt (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) stat. signifikant geringer unter Saxagliptin gegenüber den Vergleichstherapien [(Saxagliptin: 22/40 (0.7%) vs.

Vergleichstherapien: 18 /40 (1.8%); Cox RR: 0.42; 95%KI: 0.23-0.80)].

Leitlinien

Deutsche
Leitlinie (2004):
Diabetes mellitus
Typ 2 (AWMF)

Orale Antidiabetika:

- **Metformin:** Die **Wirksamkeit von Metformin hinsichtlich Stoffwechseleinstellung und Risikoreduktion klinischer Endpunkte** (Letalität, Schlaganfall, tödlicher Myokardinfarkt) ist für den Typ 2 Diabetes mellitus mit Adipositas **belegt**. Daher und aufgrund **fehlender Gewichtsanstiege und Hypoglykämien** ist **Metformin für den adipösen Typ 2 Diabetes mellitus Medikament der 1.Wahl** (↑/↑↑)
- **Glibenclamid:** Der **Nutzen** einer Sulfonylharnstoff-Therapie (SH) für den Patienten (Mikroangiopathie, alle diabetesbezogenen „Endpunkte“, plötzlicher Tod) **konnte in der UKPDS am Beispiel Glibenclamid nachgewiesen werden** (↑/↑↑)
 - Langwirkende Präparate können für die Compliance vorteilhaft sein, besitzen aber ein **erhöhtes Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme**.
 - SH erscheinen für die Therapie **übergewichtiger Typ 2 Patienten als Langzeitmonotherapie ungeeignet**.
 - Die Wirksamkeit der SH lässt im Behandlungsverlauf nach.
 - **Bei Kombination von Glibenclamid und Metformin gibt es Hinweise auf negative Auswirkungen auf die Mortalität.**
→ **Sonstige Sulfonylharnstoffe:** Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen für Glibornurid, Gliclazid, Glimepirid, Gliquidon nicht vor.
- **Alpha-Glukosidasehemmer (Acarbose, Miglitol):**
 - **Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor** (↑).
 - Für die **Wirkung der Acarbose ist nur die Senkung von Blutglukose und HbA1c ausreichend belegt** (↑). Bei **Monotherapie existiert kein Risiko für Hypoglykämien und / oder Gewichtszunahme**.
 - **Gastrointestinale Nebenwirkungen sind häufig**
→ Acarbose kann gegeben werden, wenn die Stoffwechseleinstellung, besonders die postprandialen Blutglukosespiegel durch Diät allein oder in Verbindung mit Metformin, SU/ Gliniden oder Insulin nicht erreicht werden. Über Miglitol liegen weniger umfangreiche Erfahrungen vor.
- **[Glitazone (Thiazolidendione. Rosiglitazon, Pioglitazon)**
 - **Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor** (← →).
 - Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer **Senkung der prä- und postprandialen Blutglukose- Spiegel sowie zu einer signifikanten Senkung des HbA1c** (↑). Bei der **Kombination von Glitazonen mit SH oder Metformin kommt es zu synergistischen Effekten mit stärkerer Absenkung von Blutglukose und HbA1c als unter Monotherapie**.
 - **Wegen möglichen hepatotoxischen Effektes regelmäßige Leberenzymkontrollen empfohlen.**
 - **Endgültige Aussagen zum therapeutischen Stellenwert von Glitazonen können erst dann getroffen werden, wenn weitere klinische Ergebnisse vorliegen und ihre Unbedenklichkeit durch Langzeiterfahrungen an größeren Patientenzahlen nachgewiesen wurde.]**
- **Glinide (Repaglinid, Nateglinid):**

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor (← →). Die Wirkung auf die Surrogatparameter Blutglukose und HbA1c ist ausreichend belegt (†). Wirkung und Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der SH ähnlich. • <u>Insulintherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen für Insulinanaloge nicht vor (← →). ○ Durch Insulin kann eine Senkung des HbA1c Wertes um etwa 10% gesenkt werden (†) ○ Insulintherapie birgt das Risiko auf Hypoglykämien und unerwünschter Gewichtszunahme ○ Klinische Studien zeigen, dass mit einer intensivierten Insulinbehandlung das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen und der Neuropathie sowie das Hypoglykämie-Risiko im Vergleich zur konventionellen Therapie vermindert werden kann (↑↑) ○ Eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse konnte bisher nicht nachgewiesen werden (↑↑) ○ <u>Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die primäre Monotherapie bei Typ 2 Diabetes mellitus von Vorteil für den Patienten ist. Es ist aber auch falsch, Insulin als ultima Ratio der Therapie zu bezeichnen.</u> • Insulinanaloge wie Insulin-lispro und Insulin-aspart zeigen Vorteile in der postprandialen Glucosesenkung, nicht aber zu günstigeren Hba1c Werten im Vergleich zu Normalinsulin (↑↑).
<p>SIGN Guideline: Management of diabetes A national clinical guideline; Stand März 2010</p>	<p><u>Metformin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 sollte eine Behandlung mit Metformin die erste Wahl sein (Empfehlungsgrad A¹) <p><u>Sulfonylharnstoffe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulfonylharnstoffe sollten bei nicht übergewichtigen Patienten als Behandlung erster Wahl in Betracht gezogen werden wenn Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht eingesetzt werden kann (Empfehlungsgrad A). <p><u>(Thiazolidinedione: Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet (Kommentar FBMed))</u></p> <p><u>DPP-4 Inhibitoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DPP-4 Inhibitoren sollte bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden um die Blutglukose Kontrolle zu verbessern (Empfehlungsgrad A) <p><u>Alpha-glukosidase Inhibitoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alpha-Glukosidase Inhibitoren können als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden, wenn sie vertragen werden (Empfehlungsgrad B). <p><u>Meglitinide: Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.</u></p> <p><u>Glucagon Like Peptide (GLP)-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m²) die bereits eine Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung bekommen. GLP-1 Agonisten werden normalerweise als Drittlinientherapie gegeben, bei Patienten bei denen eine Zweifachkombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung geführt hat (Empfehlungsgrad A). • Liraglutid kann als Drittlinientherapie nach unzureichender Blutzuckersenkung unter Metformin und Thiazolidinedione gegeben werden, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m²) zu erzielen (Empfehlungsgrad A).

	<p>Insulin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Gabe von oralem Metformin und Sulfonylharnstoffe sollte fortgeführt werden, wenn eine Insulintherapie angezeigt ist (Ziel: Verbesserung/Beibehaltung glykämische Kontrolle) (Empfehlungsgrad A). • Einmal tägliches NPH Insulin zur Nacht sollte gegeben werden, wenn zusätzlich zu einer Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung gegeben wird. Die Gabe von Basal Insulin Analoga sollte in Betracht gezogen werden wenn Bedenken auf ein Hyoglykämie Risiko besteht (Empfehlungsgrad A). • Lösliches Insulin oder schnellwirksame Insulin Analoga können bei einer Intensivierung der Insulin Therapie gegeben werden, um die glykämische Kontrolle beizubehalten oder zu verbessern (Empfehlungsgrad A).
<p>NICE Guideline: Type 2 diabetes (Stand: 2009)</p>	<p>Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin: Metformin als Erstlinien Option bei übergewichtigen Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2. Sollte keine ausreichende Blutzuckersenkung erfolgen soll Metformin weiter mit einem anderen Antidiabetikum gegeben werden. Hier als Zweitlinien Option Sulfonylharnstoffe genannt. • Sulfonylharnstoffe: Sulfonylharnstoffe als Erstlinientherapie bei Patienten die nicht übergewichtig sind oder bei denen eine Metformin Unverträglichkeit/Kontraindikation oder ein schnelles Ansprechen aufgrund hypoglykämischer Symptome vorliegt. Sulfonylharnstoffe sollen als Zeitlinien Option gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit Metformin erzielt werden konnte. Sollte unter der Sulfonylharnstoffbehandlung keine ausreichende Blutzuckersenkung erzielt werden, soll ein zusätzliches Antidiabetikum gegeben werden. • Acarbose: Sollte gegeben werden, wenn Patienten nicht in der Lage sind andere glukosesenkenden Mittel einzunehmen. • DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin): Sollten als Zweitlinientherapie zu einer Metformin/Sulfonylharnstoff Erstlinientherapie gegeben werden, wenn der Patient ein signifikantes Risiko auf Hypoglykämien oder dessen Konsequenzen aufweist, oder eine Sulfonylharnstoff/Metformin Kontraindikation/Unverträglichkeit vorliegt. Sitagliptin* sollte als Drittlinienoption gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit einer Metformin (Erstlinientherapie) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinientherapie) erzielt wurde und eine Insulintherapie keine Option darstellt. • Thiazolidinedione: <i>Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet.</i> • GLP-1 (Exenatid): Sollte als Drittlinienoption gegeben werden, wenn eine Metformin (Erstlinien) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinien) Behandlung nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung führt. • Insulintherapie: Bei Start einer Insulintherapie soll mit Metformin (und Acarbose, wenn gegeben) und/oder Sulfonylharnstoffen (beenden bei Auftreten von Hypoglykämien) weiterbehandelt werden. <p>*Sitagliptin war zu dem Publikationszeitpunkt dieser Leitlinie das einzige in den UK zugelassene Gliptin.</p>

¹ *Evidenzbasis der Empfehlungsstufen: **A:** At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results / **B:** A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+ / **C:** A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++ / **D:** Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+*

Relevante Primärstudien:

- **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) → Zitierte Studie im Cochrane Review von Saenz et al. (2009).**
 - N=4075 rekrutierte Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten, davon 1704 Patienten übergewichtiger wurden N=753 in die Studie eingeschlossen (mediane Dauer der Studie: 10.7 Jahre).
 - Vergleich:
 - Konventionelle Therapie (Diät; N= 411) vs. intensiviertere Therapie (Metformin; N= 342).
 - Eine zweite Analyse verglich N= 342 Patienten unter Metformin mit N=951 übergewichtige Patienten die eine intensiviertere Therapie mit Chlorparamid (N= 265); Glibenclamid (N=277) oder Insulin (N= 409) bekamen.
 - Zusätzliche Studie: Es wurden N= 537 (übergewichtige/nicht-übergewichtige) Patienten die mit Sulfonylharnstoffen bereits maximal ausbehandelt wurden und trotzdem eine FPG Progression zeigten, zu einer fortführenden Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (Monotherapie; N=269) oder einer Kombinationstherapie mit Metformin (N=268) randomisiert.
 - Ziel: FPG unter 6 mmol/L
 - Endpunkte: Primärer Endpunkt war jedes Diabetes bezogene Ereignis, Diabetes bezogene Mortalität und Gesamtmortalität.
 - Hauptergebnisse:
 - Vergleich von konventioneller Therapie vs. intensiverer Therapie:
 - HbA1c Wert (median): 7.4% (Metformin) vs. 8.0% (konventionelle Therapie).
 - Jedes Diabetes bezogenes Ereignis: **Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie** (Reduktion: 32%; 95% KI 13-47, p=0.002).
 - Diabetes bezogene Mortalität: **Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie** (Reduktion: 42%; 95%KI: 9-63, p=0.017).
 - Gesamtmortalität: **Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie** (Reduktion: 36%; 95%KI: 9-55, p=0.011).
 - Vergleich Metformin vs. intensiviertere Therapie mit Chlorparamid, Glibenclamid oder Insulin:
 - **Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber Chlorpropamid, Glibenclamid, oder Insulin**, hinsichtlich Diabetes bezogener Ereignisse (p=0.0034), der Gesamtmortalität (p=0.021), und Schlaganfällen (p=0.032).
 - Vergleich Sulfonylharnstoffen (Monotherapie) vs. Kombinationstherapie mit Metformin
 - **Eine frühe Gabe von Metformin zu einer Sulfonylharnstoff Therapie, zeigte gegenüber einer Sulfonylharnstoff Monotherapie ein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität** (96%; 95%KI: 2-275; p= 0.039).
 - ➔ Kombinierte Analyse von Haupt- und Zusatzstudien zeigte, dass Patienten die zu einer Metformin-Gruppe zugeordnet wurden, ein **stat. signifikant niedrigeres Risiko aufwiesen eine Diabetes bezogene Komplikation zu erfahren** (Risikoreduktion: 19%; 95%KI: 2-33; p= 0.033).

→ Epidemiologische Bewertung (bei 4416 Patienten) zu einer möglichen Assoziation zwischen Tod durch eine Diabetes bezogene Ursache und der Therapie, zeigte kein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität, wenn Patienten mit einer Sulfonylharnstoff plus Metformin Kombinationstherapie behandelt werden (Risikoreduktion: 5%; 95%KI: -33,32; p= 0.78).

- **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) → Zitierte Studie im Cochrane Review von Saenz et al (2009).**
 - 3867 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2.
 - Vergleich Intensivierte Therapie mit Sulfonylharnstoffen (Chlorpropamid, Glibenclamid oder Glipizid) oder Insulin vs. einer konventionellen Therapie (Diät).
 - Ziel: In der intensivierten Gruppe: FPG unter 6 mmol/L ; in der konventionellen Therapiegruppe: Bester erreichbarer FPG.
 - (Aggregat-)Endpunkte:
 - Jede Diabetes bezogene Komplikation, Diabetes bezogene Mortalität und Gesamtmortalität
 - Hauptergebnisse (nach 10 Jahren):
 - HbA1c- Wert: Eine **11 %ige Reduktion zugunsten der intensivierten Therapie** (Sulfonylharnstoffe oder Insulin) gegenüber der konventionellen Therapie (7.0% (6.2-8.2) vs. 7.9% (6.9-8.8)).
 - Jede Diabetes bezogene Komplikation: **Stat. signifikanter Vorteil der intensivierten Therapie** gegenüber der konventionellen Therapie (Risikoreduktion: 12%; 95%KI: 1-21; p= 0.029).
 - Vor allem **bestimmt du eine Abnahme der mikrovaskulären Folgen** (25%; 95%KI: 7-40; p=0.0099).
 - **Keine stat. signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität und Gesamtmortalität.**
 - **Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen Chlorpropamid, Glibenclamid oder Insulin, hinsichtlich der drei aggregierten Endpunkte.**
 - Hypoglykämische Ereignisse: Es traten **mehr hypoglykämische Ereignisse unter der konventionellen Therapie** auf (p<0.00001). Bedeutsame **hypoglykämische Ereignisse** pro Jahr traten mit **0.7% in der konventionellen Therapie** auf, gegenüber **1.0% unter Chlorpropamid, 1.4 % unter Glibenclamid und 1.8 % unter Insulin.**
 - Gewichtszunahme: **Stat. signifikant mehr Gewichtszunahme unter der intensivierten Therapie** (Ø: 2.9 kg; p< 0.001).
 - Patienten **unter Insulin** nahmen **mehr** an Gewicht zu (4.0 kg), **als Patienten unter Chlorparamid** (2.6 kg) bzw. unter **Glibenclamid** (1.7 kg).
- **Scheen et al. (2010): Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus.**

- Phase III Studie: Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus (N= 801) die eine Metformin Behandlung bekamen, wurden zu einer Add-on Therapie mit Saxagliptin oder Sitagliptin randomisiert (Dauer: 18 Wochen).
- Primärer Endpunkt: HbA1c Wert (Unterschied Ausgangswert- Wert nach 18 Wochen →Nichtunterlegenheitsstudie)
 - Nicht Unterlegenheit erreicht wenn: Obere Grenze des zweiseitigen 95% KIs der HbA1c-Differenz zwischen den Vergleichstherapien < 0.3%.
- Ergebnisse: Metformin plus Saxagliptin zeigte einen durchschnittlichen Unterschied des HbA1c-Wertes von -0.52 und Metformin plus Sitagliptin -0.62%. **Saxagliptin zeigte keine Unterlegenheit gegenüber Sitagliptin** (Differenz: 0.09% (95% KI: - 0.01 -0.20%). Die **Inzidenz von Nebenwirkungen war vergleichbar** zwischen den Gruppen. **Hypoglykämische Ereignisse (meistens mild), traten bei ca. 3 % der Patienten in beiden Therapien auf.** Das **Körpergewicht reduzierte sich bei beiden Gruppen um durchschnittlich 0.4 kg.**

Weitere gesichtete Quellen:

- **Siebenhofer et al. (2009): Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus (Cochrane Review)**
 - In total 8274 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ1 oder Typ 2 in 49 RCTs eingeschlossen. Die meisten RCTs waren von schlechter methodologischer Qualität (interne Studienbewertung durch die Autoren) bei teils hoher Heterogenität aufgrund unterschiedlichen Studiendesigns.
 - Dauer der Intervention: ≥ 4 Wochen.
 - Primäre Endpunkte: Glykämische Kontrolle, hypoglykämische Ereignisse, Lebensqualität / Sekundäre Endpunkte: Nebenwirkungen, Diabetes bezogene Komplikationen, Diabetes bezogene Mortalität, Gesamtmortalität, Kosten.
 - ❖ **Keine der Studien war darauf ausgelegt. Langzeiteffekte wie Mortalität oder Diabetes bezogene Komplikationen zu identifizieren.**
 - Ergebnisse zu Typ 2 Diabetes Mellitus: Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen kurzwirksamen Insulin Analoga und Humaninsulin hinsichtlich des HbA1c (WMD: 0% (95%KI: -0.1-0.0)). Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen kurzwirksamen Insulin Analoga und Humaninsulin hinsichtlich der hypoglykämischen Ereignisse (Patient/Monat) (WMD: -0.2 (95% KI: -0.5 - 0.1)). Die Inzidenz von schweren Hypoglykämien lag zwischen 0 und 30.3 (Median: 0.3) Ereignisse/100 Personenjahre für kurzwirksame Insulin Analoga und zwischen 0 und 50.4 (Median:1.4) für Humaninsulin.
 - Sensitivitätsanalyse mit qualitative hochwertigen Studien (LoE: B) zeigte keine Verbesserungen von kurzwirksamen Insulin Analoga verglichen mit Humaninsulin hinsichtlich des HbA1c-Wertes gegenüber Studien mit schlechterer Qualität (LoE: C).
 - Keine stat. signifikanten Ergebnisse bzw. Angaben zu Lebensqualität.
- **Horvath et al. (2009): Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review)**
 - Total 8 RCTs mit N= 2293 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2.
 - Sechs Studien verglichen Insulin Glargin (N= 1715) gegenüber NPH (Neutral Protamine Hagedorn) Insulin und 2 Studien verglichen Detemir (N= 578) gegenüber NPH Insulin.
 - Dauer: Mindestens 24 Wochen bis 52 Wochen
 - Primäre Endpunkte: Hypoglykämierate, HbA1c-Wert/ Sekundäre Endpunkte: Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität, Diabetes bezogene Komplikationen, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Kosten
 - Ergebnisse: Stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des HbA1c-Wertes unter Detemir (Ø-Differenz: 0.12; 95%KI: 0.01, 0.23; p= 0.029) nicht aber unter Glargin im Vergleich zu lanwirksamen Insulin Analoga. Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen und der schweren Hypoglykämien zwischen langwirksamen Insulin Analoga und NPH Insulin. Stat. signifikante Unterschiede zugunsten von Glargin hinsichtlich der symptomatischen (Ø-Differenz:0.84;95%KI: 0.75, 0.95; p= 0.0048) und nächtlichen Hypoglykämien (Ø-Differenz: 0.66; 95%KI: 0.55, 0.80; p= 0.00026) im Vergleich zu NPH Insulin. Stat. signifikanter Unterschied zugunsten von Detemir gegenüber NPH Insulin, hinsichtlich der Gesamt- (Ø- Differenz: 0.82; 95%KI: 0.74, 0.90; p= 0.00027) und nächtlichen Hypoglykämien (Ø- Differenz: 0.63; 95%KI: 0.52, 0.76; p < 0.00001).

- Keine Angaben zu einem möglichen vorteilhaften Effekt von langwirksamen Insulin Analoga zu den relevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (und Kosten).

- **Zietemann et al. (2006): Health Technology Assessment (HTA): Bewertung des Mehrnutzens der Therapie mit Glitazonen im Vergleich mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes Mellitus.**
 - Systematische Literaturrecherche bis 2005. Es wurden sowohl RCTs, system. Reviews/Metaanalysen als auch HTA-Berichte eingeschlossen.
 - Eingeschlossen: Insgesamt 38 Vollpublikationen (plus 25 zusätzliche Abstracts). Es wurden nur RCTs zu Surrogatendpunkten, nicht aber zu den Langzeitendpunkten wie Mortalität und Morbidität identifiziert.
 - Ergebnisse: Glitazone zeigen eine gleichwertige Wirksamkeit gegenüber Metformin im Bezug auf die Blutzuckerkontrolle, bei einer teilweise leichten Überlegenheit gegenüber Metformin oder Sulfonylharnstoffe hinsichtlich anderer Surrogatendpunkte.

- **Eskesen et al. (2006): What ist the role of combination therapy (insulin plus oral medication) in type 2 diabetes?**
 - Systematische Literaturrecherche nach RCTs. Es wurden 20 RCTs eingeschlossen mit N= 1811 Patienten
 - Primärer Endpunkt: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert)
 - Vergleich: Sulfonylharnstoffe, Metformin, oder beides
 - Ergebnisse:
 - Kombinationstherapie Insulin plus Metformin, Sulfonylharnstoff oder beidem, führt zu einer vergleichbaren glykämischen Kontrolle gegenüber einer Insulin Monotherapie, bei jedoch geringeren Gewichtszunahmen unter Metformin.
 - Größere Reduktion des HbA1c-Wertes unter der Kombinationstherapie Insulin plus Pioglitazon gegenüber Insulin alleine oder der Kombinationstherapie Pioglitazon plus Sulfonylharnstoff. Es zeigte sich jedoch eine größerer Gewichtszunahme unter der Kombinationstherapie Insulin plus Pioglitazon.
 - Eine Kombinationstherapie mit Glargin zeigte ein geringeres Auftreten an nächtlichen hypoglykämischen Ereignissen gegenüber einer Kombinationstherapie mit NPH Insulin, bei gleichzeitig einem vergleichbaren Effekt auf den HbA1c-Wert.

- **Bolen et al. (2007): Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus.**
 - *Siehe Ergebnisse AHRQ (2007) in Evidenztabelle.*

- **Richter et al. (2008): Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes.**
 - *Siehe Ergebnisse Cochrane Review von Richter et al. (2008/2009).*

- **Wani et al. (2008): Dipeptidyl Peptidase-4 as a new target of Action for Type 2 Diabetes Mellitus: A systematic review.**
 - Systematische Literaturrecherche bis 2008 nach RCTs bei Diabetes Patienten die mit DPP-4 (Sitagliptin, Vildagliptin,) Inhibitoren behandelt werden.

Sitagliptin:

- Eine 24 wöchige Studie mit N= 1091 Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten, zeigte bei der Erstlinientherapie mit Sitagliptin und Metformin als Mono- oder in Kombinationstherapie einen vorteilhaften Effekt auf die β -Zellenfunktion, die Insulin Resistenz, und der glykämischen Kontrolle. Metformin war mit einem Gewichtsverlust assoziiert, Sitagliptin zeigte einen neutralen Effekt auf das Körpergewicht.
- Ein 24 wöchige Studie mit N= 441 Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten die unzureichend mit einer Glimperid Monotherapie oder einer Kombinationstherapie mit Metformin behandelt wurden, zeigte sich unter Sitagliptin ein vorteilhafter Effekt auf die glykämische Kontrolle und die β -Zellenfunktion. Sitagliptin führte zu einem leichten Anstieg des Körpergewichtes und der Rate an Hypoglykämie (*Hinweis hier: Grund für Anstiege durch Sulfonylharnstoff*). Dieselben Ergebnisse zeigte eine zusätzliche Studie (52-Wochen, N= 1172, Patienten unter unzureichender Metformin Monotherapie), mit dem Sulfonylharnstoff „Glipizid“.
- Sitagliptin als Add-on zu Pioglitazon wurde in einer 24-wöchigen Studie mit N= 175 Patienten getestet. Dabei zeigte die Kombinationstherapie eine Reduktion des HbA1c-Wertes von 0.70% (Range: 7.82% - 7.17%). In der Kombinationstherapie erreichten 45.4% der Patienten einen HbA1c-Wert von <7%, verglichen mit 23% in der Pioglitazon Gruppe. Die Kombination Sitagliptin und Rosiglitazon wurde nicht in Studien untersucht.
- Erhöhte Inzidenz von Entzündungen im Nasenrachenraum, Rückenschmerzen, Arthrose und Schmerzen in den Extremitäten unter Sitagliptin, wenn verglichen wird gegen Placebo.

Vildagliptin:

- In einer 52-wöchigen Studie, zeigten Vildagliptin und Metformin eine HbA1c-Wert Reduktion von 1% ($P < 0.001$) bzw. 1.4% (≤ 0.001), bei vergleichbarem Auftreten von Nebenwirkungen (Vildagliptin: 70.1 % / Metformin: 75.4%). Unter Metformin wurde ein vermehrtes Auftreten an Durchfall, Übelkeit und Unterleibsschmerzen identifiziert.
- Bei einem Vergleich von Vildagliptin mit Rioglitazon als Monotherapie (24-Wochen, N=786), zeigten beide Substanzen eine vergleichbare Reduktion des HbA1c-Wertes (Vildagliptin: 1.1%; $p < 0.0001$ / Rosiglitazon: 1.3; $p < 0.001$). Eine größere Reduktion hinsichtlich des FPG war unter Rosiglitazon zu verzeichnen (2.2.3 mmol/L vs. 1.3 mmol/L). Unter Rosiglitazon wurde eine Gewichtszunahme identifiziert, nicht aber unter Vildagliptin. Ödeme traten unter Rosiglitazon vermehrt auf, bei vergleichbarem Auftreten an Nebenwirkungen zwischen den beiden Gruppen.
- Vildagliptin als Add-on Therapie mit Metformin bei unzureichender Metformin Monotherapie, zeigte Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle. In einer Studie in der Vildagliptin als Add- on Therapie zu Pioglitazon (bei unzureichender Pioglitazon Monotherapie) getestet wurde, zeigte auch hier Vildagliptin einen Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle. Ergebnisse von Studien in denen Vildagliptin zusätzlich zu Insulin gegeben wurde (unzureichende Monotherapie mit Insulin) zeigen sich Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle, bei gleichzeitig geringerem Auftreten von Hypoglykämien.

- **Rao et al. (2008): Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of Cardiovascular disease or all-cause mortality?**
 - Literaturrecherche nach Beobachtungsstudien zwischen 1966-2007.

- 9 Studien wurden in die Metaanalyse eingeschlossen.
- Vergleich: Kombinationstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoffe vs. Kontrolle (z.B. Diät, Metformin Monotherapie oder Sulfonylharnstoff Monotherapie)
- Endpunkte: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Kombinationsendpunkt [bestehend aus: Krankenhauseinweisungen aufgrund kardiovaskulärer Ursachen (erstes tödliches oder nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis und Mortalität)].
- Ergebnis: Die Kombinationstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff zeigte ein stat. signifikant erhöhtes Risiko auf den Kombinationsendpunkt (RR: 1.43; 95%KI: 1.10-1.85), wenn gegen Kontrolle verglichen wurde. Hinsichtlich der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität wurden keine stat. signifikanten Ergebnisse identifiziert.

Detaillierte Darstellung der Suchstrategie zu „Diabetes Mellitus Typ 2“:

Cochrane Library am 11.05.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Diabetes Mellitus, Type 2 explode all trees	6734
#2	(Diabetes Mellitus type 2):kw	6831
#3	(diabetes type 2):kw	6837
#4	(diabetes type 2):ti,ab,kw	9109
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)	9109
#6	(#5), from 2005 to 2011	4508
#7	MeSH descriptor Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors explode all trees	108
#8	(Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors):ti,ab,kw or (Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors):ti,ab,kw or (Gliptins):ti,ab,kw or (DPP 4 inhibitors):ti,ab,kw or (DPP IV inhibitors):ti,ab,kw	137
#9	(#7 OR #8), from 2005 to 2011	133
#10	(#6 AND #9)	119
#11	MeSH descriptor Sulfonylurea Compounds explode all trees	1157
#12	(Sulfonylurea):ti,ab,kw or (Sulphonylurea):ti,ab,kw	934
#13	(#11 OR #12), from 2005 to 2011	418
#14	(#6 AND #13)	368
#15	MeSH descriptor Insulin explode all trees	7542
#16	(human):ti,ab,kw	475849
#17	(#15 AND #16)	7488
#18	(human insulin):ti,ab,kw	11554
#19	(#18 OR #17), from 2005 to 2011	3937
#20	(#6 AND #19)	1470
#21	MeSH descriptor Metformin explode all trees	1121
#22	(metformin):ti,ab,kw or (Glucophage):ti,ab,kw or (Dimethylbiguanide):ti,ab,kw or (Dimethylguanylguanidine):ti,ab,kw	1577
#23	(#21 OR #22), from 2005 to 2011	938
#24	(#6 AND #23)	542

In die Datenbank aufgenommen wurden:

#10: 1 Cochrane Review ,5 Reviews, 3 HTA,

#14: 4 Cochrane Reviews, 6 Reviews, 1 HTA,

#20: 11 Cochrane Reviews, 25 Reviews, 5 HTA,

#24: 8 Cochrane Reviews, 7 Reviews, 1 HTA.

MEDLINE (PubMed) am 12.05.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search (("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]) OR "type 2 diabetes"[Title/Abstract]) OR "diabetes mellitus type 2"[Title/Abstract] OR "diabetes type 2"[Title/Abstract]	78490
#4	Search ("human insulin"[Title/Abstract])	4771
#5	Search (#3) AND #4	562
#6	Search #5 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	17
#7	Search #5 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2011	6
#8	Search (#6) OR #7 Sort by: Author	17
#11	Search (Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [MeSH Terms]) OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [Supplementary Concept]	720
#12	Search (((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Gliptin*[Title/Abstract]) OR DPP 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR DPP IV inhibitor*[Title/Abstract]	704
#13	Search (#11) OR #12	1072
#14	Search (#3) AND #13	753
#15	Search #14 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2008 to 2011	35
#16	Search #14 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2008 to 2011	12
#17	Search (#15) OR #16 Sort by: Author	35
#18	Search ("sulfonylurea compounds"[MeSH Terms]) OR "sulfonylurea compounds"[Supplementary Concept]	14895
#19	Search ("sulfonylurea"[Title/Abstract]) OR "sulphonylurea"[Title/Abstract]	4830
#20	Search (#18) OR #19	16773
#21	Search (#3) AND #20	3484
#22	Search #21 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	38
#23	Search #21 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2011	14
#24	Search (#22) OR #23 Sort by: Author	38

#26	Search ("metformin"[MeSH Terms]) OR "metformin"[Supplementary Concept]	4839
#27	Search (("metformin"[Title/Abstract]) OR "glucophage"[Title/Abstract]) OR "dimethylbiguanide"[Title/Abstract] OR "dimethylguanylguanidine"[Title/Abstract]	6171
#28	Search (#26) OR #27	7105
#29	Search (#3) AND #28	3658
#30	Search #29 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	114
#31	Search #29 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2011	29
#32	Search (#30) OR #31 Sort by: Author	114
#33	Search (((#8) OR #17) OR #24) OR #32	167

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC, Trip und DAHTA durch Handsuche nach aktuellen Publikationen mit Dem Suchbegriff „Diabetes“ (Titelsuche) in verschiedenen Variationen gesucht.
Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 221 Quellen.

Referenzliste:

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2. AWMF, 2004. <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/Vorversionen%20DM2/nvl-dm2-1.auf1-lang-1.0.pdf>, Zugriff am 10.05.2011.

Agency for Healthcare Research and Quality. Comparing Oral Medications for Adults With Type 2 Diabetes. Stand: Dezember 2007. AHRQ, 2007 http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/OralHypo_Clin_07.02.08.pdf, Zugriff am 11.05.2011.

Belsey J, Krishnarajah G. Glycaemic control and adverse events in patients with type 2 diabetes treated with metformin + sulphonylurea: a meta-analysis. Diabetes Obesity and Metabolism 2008; 10 (Supplement 1): 1-7.

Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan MA, Ranasinghe P, Block L, Nicholson WK, Hutfless S, Bass EB, Bolen S. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med 2011; 154 (9): 602-13.

Bolen S, Wilson L, Vassy J, Feldman L, Yeh J, Marinopoulos S, Wilson R, Cheng D, Wiley C, Selvin E, Malaka D, Akapala C, Brancati F, Bass E. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Diabetes Medications for Adults with Type 2 Diabetes. Stand: Juni 2007. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality, 2007. (Comparative Effectiveness Review No. 8).

Eskesen S, Kelsberg G, Hitchcock K, Lo V. Clinical inquiries. What is the role of combination therapy (insulin plus oral medication) in type 2 diabetes? J Fam Pract 2006; 55 (11): 1001-3.

Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglind N, Harris S, Chen R, Wolf R, Mahaffey KW. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. Postgrad Med 2010; 122 (3): 16-27.

Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 2007; 30 (2): 389-94.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren. Vom 7. Dezember 2010. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vom 17. Juni 2010. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. Vom 10. April 2008. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10:
Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vom 10. April 2008. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vom 18. März 2010. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 1 der Zwölften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (12. RSA-ÄndV) vom 15. August 2005. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2005.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6 in Anlage 4 (Inhalierbares Insulin) der Arzneimittel-Richtlinie. Stand: 17. Oktober 2006. Düsseldorf: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2006.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vom 17. September 2009. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2009.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin. Vom 18. Dezember 2008. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:
Therapiehinweis zu Exenatide. Vom 19. Juni 2008. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008.

Goudswaard AN, Furlong NJ, Valk GD, Stolk RP, Rutten Guy EHM. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. Stand: 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; (4): CD003418.pub2.

Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; (2): CD005613.pub3.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-04 Version 1.0 Stand: 15.12.2005. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2005.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Abschlussbericht Auftrag A05-05C. Version 1.0. Stand: 06.04.2009. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2009.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-05A. Version 1.0. Stand: 26.11.2008. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2008.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report. Auftrag A05-23 Version 1.0 Stand: 20.08.2007. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2007.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-03 Version 1.1 Stand: 26.02.2009. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2009.

Johnson JT, Golden KL, Braceras R. An update of recent trials with vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. J Pharm Technol 2009; 25 (4): 235-43.

Karasik A, Aschner P, Katzeff H, Davies MJ, Stein PP. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials. Curr Med Res Opin 2008; 24 (2): 489-96.

Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2008; 79 (2): 196-203.

Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials (Structured abstract). European Journal of Endocrinology 2009; 160 (6): 909-17.

Mukai J, Tada H, Watanabe Y, Miura M, Katsuyama S, Shoji T, Mouri K, Eto M, Suzuki T. Lipids behavior and adverse effects for oral antidiabetic agents in patients with type2 diabetes treated with sulfonylureas alone based on systematic review. Yakugaku Zasshi - Journal of the Pharmaceutical Society of Japan 2007; 127 (10): 1747-56.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87. Stand Mai 2009. London: NICE, 2009.

Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 303 (14): 1410-8.

Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008; 31 (8): 1672-8.

Richter B, Bandeira EE, Bergerhoff K, Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4 (4): 753-68.

Richter B, Bandeira EE, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; (2): CD006739.pub2.

Saenz A, Fernandez E, I, Mataix A, Ausejo SM, Figuls M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Stand: 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (3): CD002966.pub3.

Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26 (7): 540-9.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. A national clinical guideline. *Stand: März 2010. Edinburgh: SIGN, 2010.*

Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Stand: 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; (2): CD003287.pub4.

UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998; 352 (9131): 837-53.

UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998; 352 (9131): 854-65.

van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2009; 11 (5): 415-32.

Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, van WC. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005; 28 (1): 154-63.

Van de Laar FA, Lucassen Peter LBJ, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten Guy EHM, Van WC. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Stand: 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (2): CD003639.pub2.

Wani JH, John-Kalarickal J, Fonseca VA. Dipeptidyl peptidase-4 as a new target of action for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Cardiol Clin* 2008; 26 (4): 639-48.

Zietemann V, Schwarzer R. Bewertung des Mehrnutzens der Therapie mit Glitazonen im Vergleich zur Therapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus. Hall i. T.: Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment, 2006.