Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

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 21. Februar 2013

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekosten ... 13
4. Verfahrensablauf ... 13
5. Beschluss ... 15
6. Anhang ... 29

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 29

B. Bewertungsverfahren ... 38

1. Bewertungsgrundlagen ... 38
2. Bewertungsentscheidung ... 38

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 38

2.2 Nutzenbewertung ... 42

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 48

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 49
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 53
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 54
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung ... 55
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 56

5.1 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und der Lilly Deutschland GmbH ... 56

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ... 128

5.3 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft ... 149

5.4 Stellungnahme der Sanofi Aventis Deutschland GmbH ... 157

5.5 Stellungnahme der diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe und ihre Mitgliedsorganisationen ... 164
5.6 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH ... 172
5.7 Stellungnahme der Astra Zeneca GmbH und der Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KG ... 190
5.8 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH ... 203
5.9 Stellungnahme Professor Schnell u.a., Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München ... 210
5.10 Stellungnahme des BVND (Berufsverband niedergelassender Diabetologen Deutschlands) ... 221
5.11 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH ... 230
5.12 Stellungnahme Professor Lehnert, Universitätsklinikum Lübeck; u.a. ... 236
5.13 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH ... 240
5.14 Stellungnahme Professor Forst, Institut für klinische Forschung und Entwicklung Mainz; u.a. ... 250
5.15 Stellungnahme Professor Scholz und Dr. Wiesner ... 271
5.16 Stellungnahme Professor Landgraf, DiabetesStiftung ... 279
5.17 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) ... 287
D. Anlagen ... 298
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung ... 298
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 329
3. Datenextraktion der Studie 1218.20 ... 386

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.

Nach § 35a Abs. 5b SGB V können pharmazeutische Unternehmer zu einem bis zum 31. Dezember 2012 veröffentlichten Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V abweichend von Abs. 5 jederzeit eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn der Zusatznutzen als nicht belegt gilt, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt wurden.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der G-BA hat mit Beschluss vom 29. März 2012 als Ergebnis der Nutzenbewertung des Arzneimittels Trajenta® mit dem Wirkstoff Linagliptin (im Folgenden Linagliptin) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V festgestellt, dass für Linagliptin ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt, weil der pharmazeutische Unternehmer mit dem von ihm am 4. Oktober 2011 eingereichten Dossier nicht die nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 3 SGB V erforderlichen Nachweise zum Zusatznutzen von Linagliptin im Verhältnis zu der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in den zugelassenen Anwendungsgebieten vorgelegt hat. Dieser Beschluss wurde vor dem 31. Dezember 2012 veröffentlicht.

Der Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist bei der Geschäftsstelle des G-BA am 9. Juli 2012 eingegangen. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 2. August 2012 beschlossen, dem am 9. Juli 2012 eingegangenen Antrag

eines pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5b SGB V statt zu geben.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. August 2012 das abschließende Dossier für eine erneute Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V für den Wirkstoff Linagliptin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Dezember 2012 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (A12-11) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Linagliptin nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Linagliptin gemäß Fachinformation[1] (Stand Oktober 2011):

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] Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens

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 Wahl[2, 3]. Für Sulfonylharnstoff und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[4].
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.

b) <u>Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

---

[2] 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.

[3] 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.

[4] 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.

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) <u>Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

(Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)

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 gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Mehrere Alternativen bestehen nicht. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes

mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Linagliptin wie folgt bewertet:

a) Monotherapie

Für Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist, und die mit einer Linagliptin-Monotherapie behandelt werden, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Monotherapie mit Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

b) Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin

Das IQWiG ist in seiner Nutzenbewertung (vgl. IQWiG Nutzenbewertung A12-11 vom 29. November 2012) des Wirkstoffes Linagliptin zu dem Ergebnis gekommen, dass kein Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin in der Zweifachkombinationstherapie mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) vorliegt, da nach Auffassung des IQWiG in der vom pharmazeutischen Unternehmer zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogenen Studie 1218.20 nicht nur einen Vergleich der beiden Wirkstoffe Linagliptin bzw. Glimepirid allein, sondern auch einen Vergleich zweier unterschiedlicher Therapiestrategien durchgeführt wurde.

Das IQWiG führt aus, dass aufgrund der Tatsache, dass nur für Glimepirid, jedoch nicht für Linagliptin Blutzuckerzielwerte in der ersten Studienphase (12 Wochen) vorgegeben waren, nicht auszuschließen ist, dass die in der Studie beobachteten Effekte auf die unterschiedlichen Therapiestrategien (Blutzuckerzielwert-gerichtete Therapie mit Glimepirid im Vergleich mit einer Therapie ohne konkreten Zielwert für Linagliptin) zurückzuführen sind und nicht Effekte der jeweiligen Wirkstoffe darstellen.

Somit wurde aus Sicht des IQWiG keine für die Nutzenbewertung relevante Studie vorgelegt.

Das Vorgehen in der Studie 1218.20, Linagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. in 4-wöchigen Schritten vorsichtig aufzudosieren, entspricht dem Zulassungsstatus von Glimepirid und der zum Zeitpunkt der Studie für Linagliptin angestrebten Zulassung.

Daher wird die Studie 1218.20 für die Bewertung von Linagliptin berücksichtigt.

Weiterhin ist das IQWiG der Auffassung, dass nicht alle Patienten in Studie 1218.20 zulassungskonform behandelt wurden. Das IQWiG geht davon aus, dass Patienten, die vor Stu-

dienbeginn bereits mit einer Kombinationstherapie aus Metformin und einem weiteren oralen Antidiabetikum behandelt wurden, sich bereits in einem weiter fortgeschrittenem Krankheitsstadium befinden als Patienten, die nur mit Metformin vorbehandelt wurden. Somit würden diese Patienten nicht dem Zulassungsstatus von Linagliptin in der Zweifachkombinationstherapie mit Metformin entsprechen, wenn Metformin alleine nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle ausreicht.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat jedoch mittlerweile bestätigt, dass eine vorausgegangene Kombinationstherapie durch die Indikationsformulierung nicht ausgeschlossen ist.

Abweichend vom IQWiG hat der G-BA daher eine Auswertung der gesamten Studienpopulation der mit dem Dossier vorgelegten Studie 1218.20 durchgeführt. Auf der Grundlage der dabei festgestellten Ergebnisse sowie unter Berücksichtigung der Nutzenbewertung des IQWiG, der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen bewertet der G-BA den Zusatznutzen des Wirkstoffs Linagliptin wie folgt:

Für Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie bestehend aus Linagliptin plus Metformin behandelt werden, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung

Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c in der Behandlung des Diabetes mellitus stellt einen Surrogatparameter dar. Er wurde für die Studie 1218.20 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt.

Im Hinblick auf die Gesamtmortalität zeigten sich zwischen dem Linagliptin-Arm und dem Glimepirid-Arm keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Linagliptin-Gruppe traten zwar statistisch signifikant weniger nicht-tödliche Schlaganfälle auf (11 im Glimepirid-Arm versus 3 im Linagliptin-Arm, RR=0,27 [0,08;0,97]. Die klinische Relevanz kann vor dem Hintergrund der Planung dieses Endpunkts als Sicherheits-Endpunkt, der niedrigen Ereignisrate und der relativ kurzen Studiendauer und der fehlenden Nachbeobachtung von Studienabbrechern zur Beurteilung kardiovaskulärer Folgekomplikationen nicht abschließend bewertet werden.

In der Studie sind sowohl schwere als auch nicht schwere Hypoglykämien im Linagliptin-Arm gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener aufgetreten. Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen. Allerdings ist zu beachten, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert.

Mit der zielwertgerichteten Therapie im Glimepirid-Arm zu Beginn der Studie wurde eine intensive antidiabetische Therapie verfolgt. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes im Glime-

pirid-Arm zu beobachten. Im Linagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im Linagliptin-Arm anfänglich eine Senkung der HbA1c-Werte ein. Diese war in Relation zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz der HbA1c-Werte war zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

Es ist anzunehmen, dass die unterschiedlichen Therapiestrategien für Glimepirid und Linagliptin in der Anfangsphase der Studie im Glimepirid-Arm zu einer stärkeren Blutzuckersenkung und damit erhöhten Hypoglykämierisiko führten.

Gestützt wird diese Annahme durch den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien, wie er vom IQWiG für Hypoglykämien höheren Schweregrades in der gesamten Studienpopulation dokumentiert wurde. Er korrespondiert mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Hypoglykämien höheren Schweregrades traten insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie und häufiger unter Glimepirid auf.

Es ist es somit nicht auszuschließen, dass die unterschiedlichen Therapieeffekte durch die unterschiedlichen Therapiestrategien für die eingesetzten Wirkstoffe Glimepirid und Linagliptin induziert worden sind.

Auch die EMA stellt daher fest, dass bei einer geringeren blutzuckersenkenden Wirksamkeit von Linagliptin sein positiver Effekt auf die Hypoglykämierate überschätzt worden sein könnte.

Weiter führt die EMA im EPAR aus, dass die Nicht-Unterlegenheit bezüglich der HbA1c-Werte anhand des vorab festgesetzten Therapieunterschiedes (Grenze für Nicht-Unterlegenheit) von 0,35% zwischen den beiden Armen nachgewiesen sei. Die EMA kritisiert jedoch, dass die vorab gesetzte Nicht-Unterlegenheitsgrenze zu weit gewählt sei. Die klinische Relevanz des prospektiv festgelegten Nicht-Unterlegenheits-Kriteriums muss in diesem Zusammenhang kritisch hinterfragt werden. Die Messung eines Blutzucker-Werts zu einem festgesetzten Zeitpunkt (hier nach 2 Jahren) ist als weniger patientenrelevant anzusehen als die Betrachtung der Blutzuckersenkung während des gesamten Zeitraums von 2 Jahren. Über diesen Zeitraum senkt Glimepirid den HbA1c-Wert signifikant stärker als Linagliptin. Hinzu kommt, dass das blutzuckersenkende Potential von Glimepirid nicht voll ausgeschöpft werden konnte, da eine Dosiserhöhung nach der Titrationsphase (bis Woche 12) nicht erlaubt war. Im Linagliptin-Arm beendeten 5,8% der Patienten und im Glimepirid-Arm 1,9% der Patienten die Studie wegen fehlender Wirksamkeit. Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c (6,5%) am unteren Ende des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%. Daher erscheint fraglich, ob überhaupt für einen Teil der Patienten eine Therapieintensivierung angezeigt war.

Die vorgelegten Daten zur Lebensqualität ergaben keinen Unterschied hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Langzeitdaten für Linagliptin zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

In der Gesamtschau ergibt sich daher kein Zusatznutzen von Linagliptin in der Kombinationstherapie mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin).

c) Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff

Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Linagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff behandelt werden, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Dreifachkombinationstherapie aus Linagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

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

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

Der G-BA legt die im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin vom 29. März 2012 angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Auf die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen wurde nicht abgestellt, da die angegebene Quelle nicht dem Dossier beigefügt und somit nicht überprüfbar war.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trajenta® (Wirkstoff: Linagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 04.01.2013): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf

In anderen Studien wurde eine erhöhte Rate von Pankreatitis gefunden. Die EMA hat im September 2012 eine Änderung der Produktinformation für Trajenta verfügt, in der auf das erhöhte Risiko hingewiesen wird[5]. (EMEA/H/C/002110/II/0004/G)

Auch die US-Zulassungsbehörde FDA hat im selben Monat einen entsprechenden Hinweis verfügt.[6]

[5] *www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002110/WC500135743.pdf*

[6] FDA (2012) Tradjenta (linagliptin) Highlights of the Prescribing Information. Revised 9/2012

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01. Januar 2013 für Glibenclamid, Glimepirid, Metformin und NPH-Insulin; 15. August 2012 für Linagliptin).

Verbrauch:

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. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Für Linagliptin wird eine einmal tägliche Dosierung von 5 mg empfohlen. Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 – 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Die Anfangsdosis von Glimepirid beträgt 1 mg pro Tag, bei ausreichender Stoffwechseleinstellung ist diese Dosierung beizubehalten. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg. Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen von bis zu 3 g Metformin täglich, verteilt über 2 - 3 Tagesdosen, möglich. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1000 mg Metformin/ Tablette zugrunde gelegt.

Gemäß Fachinformation[7] liegt der durchschnittliche Insulinbedarf in der Regel bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Insulin-Dosis pro Patient zugrunde gelegt. Für das Körpergewicht wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ angenommen. Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über diesem Durchschnittswert liegen kann, wurden für die Kostenberechnung nicht berücksichtigt. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden: In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei Patienten individuell abweichen kann.

Kosten:

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

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der aufgerundeten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kombination von Humaninsulin mit Metformin wurden die Kosten für Humaninsulin basal NPH für die Insulintherapie zugrunde gelegt. Im Falle einer unzureichenden Wirksam-

[7] Fachinformation zu Insuman® Rapid, Stand Juli 2012; Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

keit von Metformin ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30% Normalinsulin zu 70% Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, keine Blutzuckermessstreifen bei den zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen berücksichtigt wurden.

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

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 5. Juli 2012, eingegangen am 9. Juli 2012, einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Abs. 5 SGB V gestellt.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 2. August 2012 beschlossen, dem am 9. Juli 2012 eingegangenen Antrag eines pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5b SGB V statt zu geben.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. August 2012 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 31. August 2012 eingereicht. Der Beginn des Bewertungsverfahrens war somit der 1. September 2012.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. September 2012 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 Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. November 2012 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2012 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 2. Januar 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2013 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Februar 2013 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2012	Beratung über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Abs. 5b SGB V
Plenum	2. August 2012	Beschlussfassung über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Abs. 5. SGB V
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Januar 2013 22. Januar 2013 5. Februar 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2013	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Februar 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Februar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. 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 21. Februar 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2013 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 21. Februar 2013 (BAnz AT 12.03.2013 B4), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Linagliptin wie folgt gefasst:

Linagliptin

Beschluss vom: 21. Februar 2013
In Kraft getreten am: 21. Febraur 2013
BAnz AT 25.03.2013 B4

Zugelassenes Anwendungsgebiet[1] (Stand Oktober 2011):

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):

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

b) Zweifachkombinationstherapie: Linagliptin + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

[1] Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens

Studienergebnisse nach Endpunkten[2]:

	Therapieregime Linagliptin + Metformin (N=776) Patienten mit Ereignissen n (%)		Therapieregime Glimepirid + Metformin (N=775) Patienten mit Ereignissen n (%)		RR [95 % KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	4 (0,5)		4 (0,5)		1,00 [0,25;3,98] 0,9985
Morbidität					
Kardiale Morbidität					
Nicht-fataler MI	6 (0,8)		10 (1,3)		0,60 [0,22;1,64] 0,3136
Angina Pectoris - stabil	11 (1,4)		12 (1,5)		0,92 [0,41;2,06] 0,8312
- instabil (mit Hospitalisierung)	3 (0,4)		3 (0,4)		1,00 [0,20;4,93] 0,9987
Zerebrale Morbidität					
TIA	1 (0,1)		5 (0,7)		0,20 [0,02;1,71] 0,1015
Nicht-fataler Schlaganfall	3 (0,4)		11 (1,4)		0,27 [0,08;0,97] 0,0315
SMQ „zerebrovaskuläre Erkrankungen“	10 (1,3)		18 (2,3)		0,55 [0,26;1,19] 0,1262
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)					
	Therapieregime Linagliptin + Metformin MW (SD)		Therapieregime Glimepirid + Metformin MW (SD)		MWD [95% KI] p-Wert
Ausgangswert (Baseline MW)	N[3] = 754	75,8 (16,6)	N[3] = 744	76,7 (16,1)	-
Änderung des Score-Ergebnisses von Baseline zu Woche 52	N[4] = 560	4,1 (16,9)	N[4] = 569	3,4 (15,8)	0,70 [-1,2;2,6] 0,4723
Änderung des Score-Ergebnisses von Baseline zu Woche 104	N[4] = 453	6,9 (17,0)	N[4] = 463	5,7 (15,2)	1,20 [-0,9;3,3] 0,2587

	Therapieregime Linagliptin + Metformin (N=776) Patienten mit Ereignissen n (%)	Therapieregime Glimepirid + Metformin (N=775) Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse			
Gesamtrate UE	663 (85,4)	706 (91,1)	0,94 [0,90;0,97] 0,0005
Gesamtrate SUE	135 (17,4)	162 (20,9)	0,83 [0,68;1,02] 0,0793
Therapieabbruch - wegen UE insgesamt	60 (7,7)	85 (11,0)	0,70 [0,51;0,97] 0,0286
- aufgrund von Hypoglykämien[5]	3 (0,4)	18 (2,3)	0,166 [0,039;0,59] 0,00097
- aufgrund fehlender Wirksamkeit[5]	45 (5,8)	15 (1,9)	2,99 [1,63;5,58] 0,00008
Nebenwirkungen			
Hypoglykämien			
Schwere/schwerwiegende	1 (0,13)	12 (1,55)	0,08 [0,004;0,61] 0,002
Nicht schwerwiegende symptomatische (Blutzucker < 54 mg/dl)	6 (0,77)	85 (10,97)	0,16 [0,03;0,17] <0,0001
Nicht schwerwiegende symptomatische (Blutzucker ≥ 54 und ≤ 70 mg/dl)	20 (2,6)	177 (22,8)	0,11 [0,07;0,18] <0,0001
Renale Ereignisse (SMQ „Akutes Nierenversagen“)	4 (0,5)	6 (0,8)	0,67 [0,19;2,35] 0,5244
Hepatische Ereignisse	11 (1,4)	10 (1,3)	1,10 [0,47;2,57] 0,8284
Pankreatitis[5]	1	0	k.a.

HbA1c-Veränderung (absolute Veränderung des HbA1c in %)			
	Therapieregime Linagliptin + Metformin (N=764) MW (SD)	Therapieregime Glimepirid + Metformin (N=755) MW (SD)	adj. MWD [95% KI] p-Wert
Ausgangswert (Baseline MW)	7,69 (0,83)	7,69 (0,82)	-
Änderung von Baseline zu Woche 52	-0,41 (0,83) -0,36 (0,83)[6]	-0,63 (0,82) -0,57 (0,82)[6]	0,22 [0,14;0,30] 0,0005
Änderung von Baseline zu Woche 104	-0,21 (0,83) -0,16 (0,83)[6]	-0,41 (0,82) -0,36 (0,82)[6]	0,20 [0,11;0,29] 0,0004

Verwendete Abkürzungen:
adj. = adjustiert; EQ-5D = EuroQol 5D; HbA1c = glykiertes Hämoglobin; k.a. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MI = Myokardinfarkt; MW = Mittelwert; MWD = Mittelwertdifferenz; N = Anzahl der Patienten in der Auswertung; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = Transitorische ischämische Attacke; RR = relatives Risiko; SMQ = Standardised MeDRA query; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala

[2] Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (vom 30. August 2012)
[3] Anzahl Patienten, auf der der Baseline-Wert basiert
[4] Anzahl Patienten, auf der der Wert der Änderung zum jeweiligen Zeitpunkt (Woche 52, Woche 104) beruht
[5] aus dem Studienbericht
[6] adjustierter Mittelwert nach Baseline HbA1c, Anzahl vorheriger OAD und Behandlung

c) Dreifachkombinationstherapie: Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin

(Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin):

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

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

a) Patienten mit einer Monotherapie:

Anzahl: ca. 522 500 Patienten

b) Patienten mit einer Zweifachkombinationstherapie:

Anzahl: ca. 634 600 Patienten

c) Patienten mit einer Dreifachkombinationstherapie:

Anzahl: ca. 62 400 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trajenta® (Wirkstoff: Linagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Januar 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf

In anderen Studien wurde eine erhöhte Rate von Pankreatitis gefunden. Die EMA hat im September 2012 eine Änderung der Produktinformation für Trajenta® verfügt, in der auf das erhöhte Risiko hingewiesen wird (EMEA/H/C/002110/II/0004/G).[7]

Auch die US-Zulassungsbehörde FDA hat im selben Monat einen entsprechenden Hinweis verfügt.[8]

[7] www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002110/WC500135743.pdf

[8] FDA (2012) Trajenta (linagliptin) Highlights of the Prescribing Information. Revised 9/2012

4. Therapiekosten

a) Monotherapie

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[9]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Linagliptin	5 mg	100	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Glibenclamid[10] / Glimepirid	3,5 mg 1 mg - 6 mg	180 180	182,5 - 1095 365

[9] jeweils größte Packung
[10] 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 (Apothekenabgabe-preis[11])	Kosten nach Abzug gesetzlich vor-geschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Linagliptin[12]	191,29 €	166,36 € [2,05 €[13]; 22,88 €[14]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Glibenclamid[15, 16] / Glimepirid[15, 16]	14,74 € 16,68 € - 82,34 €	12,38 € [2,05 €[13]; 0,31 €[14]] 14,16 € - 74,63 € [2,05 €[13]; 0,47 - 5,66 €[14]]

[11] jeweils größte Packung
[12] Stand Lauer-Taxe 15. August 2012
[13] Rabatt nach § 130 SGB V
[14] Rabatt nach § 130a SGB V
[15] Festbetrag
[16] Stand Lauer-Taxe 1. Januar 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Linagliptin	607,21 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Glibenclamid / Glimepirid	12,55 € - 75,31 € 28,71 € - 151,33 €

b) Zweifachkombinationstherapie

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Be-handlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs-dauer je Be-handlung (Ta-ge)	Behandlungs-tage pro Pati-ent pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Linagliptin + Metformin	kontinuierlich, 1 x täglich kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Glibenclamid / Glimepirid + Metformin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich kontinuierlich	365 365 365	365 365 365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[17]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Linagliptin + Metformin[18]	5 mg 1000 mg	100 180	365 365 - 1095
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Glibenclamid[19] / Glimepirid + Metformin[18]	3,5 mg 1 mg - 6 mg 1000 mg	180 180 180	182,5 - 1095 365 365 - 1095

[17] jeweils größte Packung
[18] für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1 – 3 g
[19] 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[20])	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Linagliptin[21]	191,29 €	166,36 € [2,05 €[22]; 22,88 €[23]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Glibenclamid[24, 25] / Glimepirid[24, 25]	14,74 € 16,68 € - 82,34 €	12,38 € [2,05 €[22]; 0,31 €[23]] 14,16 € – 74,63 € [2,05 €[22]; 0,47 - 5,66 €[23]]
Metformin[24, 25]	18,59 €	15,92 € [2,05 €[22]; 0,62 €[23]]

[20] jeweils größte Packung
[21] Stand Lauer-Taxe 15. August 2012
[22] Rabatt nach § 130 SGB V
[23] Rabatt nach § 130a SGB V
[24] Festbetrag
[25] Stand Lauer-Taxe 1. Januar 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Linagliptin + Metformin	639,49 € - 704,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Glibenclamid + Metformin / Glimepirid + Metformin	44,83 € - 172,16 € 60,99 € - 248,18 €

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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Linagliptin	kontinuierlich, 1 x 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
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)				
Humaninsulin + Metformin				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
+ Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam				
Konventionelle Insulintherapie				
Mischinsulin	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg / I.E./ml)	Menge pro Packung (Tabletten / I.E.)[26]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten / I.E.)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Linagliptin	5 mg	100	365
+ Metformin	1000 mg	180	365 - 1095
+ Glibenclamid[27] /	3,5 mg	180	182,5 - 1095
Glimepirid	1 - 6 mg	180	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)			
Humaninsulin + Metformin			
Humaninsulin (NPH-Insulin) [28]	100 I.E./ml	3000	13 797 - 27 594 I.E.
+ Metformin[29]	1000 mg	180	365 - 1095
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam			
Konventionelle Insulintherapie			
Mischinsulin[28]	100 I.E. / ml	3000 I.E.	13 797 – 27594 I.E.

[26] jeweils größte Packung
[27] für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 - 10,5 mg
[28] durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E. / kg KG / Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“)
[29] 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 (Apothekenabgabe-preis[30])	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Linagliptin[31]	191,29 €	166,36 € [2,05 €[32]; 22,88 €[33]]
+ Glibenclamid[34, 35] /	14,74 €	12,38 € [2,05 €[32]; 0,31 €[33]]
Glimepirid[34, 35]	16,68 - 82,34 €	14,16 € - 74,63 € [2,05 €[32]; 0,47 - 5,66 €[33]]
+ Metformin[34, 35]	18,59 €	15,92 € [2,05 €[32]; 0,62 €[33]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)		
Humaninsulin + Metformin		
NPH-Insulin[34, 35]	89,45 €	81,18 € [2,05 €[32]; 6,22 €[33]]
+ Metformin[34, 35]	+ 18,59 €	+ 15,92 € [2,05 €[32]; 0,62 €[33]]
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam		
Konventionelle Insulintherapie		
Mischinsulin[34, 35]	89,45 €	81,18 € [2,05 €[32]; 6,22 €[33]]

[30] jeweils größte Packung
[31] Stand Lauer-Taxe 15. August 2012
[32] Rabatt nach § 130 SGB V
[33] Rabatt nach § 130a SGB V
[34] Festbetrag
[35] Stand Lauer-Taxe 1. Januar 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten / Packung[36]	Anzahl Messungen / Tag	Verbrauch Teststreifen / Jahr	Kosten / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzuckerteststreifen	13,90 €[37]	1 - 3	365 - 1095	101,47 € - 304,41 €

[36] Anzahl Teststreifen / Packung = 50 St.
[37] Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2013

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Linagliptin + Metformin + Glibenclamid / Linagliptin + Metformin + Glimepirid	652,04 € - 779,37 € 668,20 € - 855,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	405,63 € - 843,54 €
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam - Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	373,35 € - 746,69 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Blutzuckerteststreifen)	101,47 € - 304,41 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 21. Februar 2013 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Februar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Montag, 25. März 2013
BAnz AT 25.03.2013 B4

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 21. Februar 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2013 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 21. Februar 2013 (BAnz AT 12.03.2013 B4), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Linagliptin wie folgt gefasst:

Linagliptin

Zugelassenes Anwendungsgebiet[1] (Stand Oktober 2011):

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):

      Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

   b) Zweifachkombinationstherapie: Linagliptin + Metformin

      Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

      Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin:

      Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

[1] Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Studienergebnisse nach Endpunkten[2]:

	Therapieregime Linagliptin + Metformin (N = 776) Patienten mit Ereignissen n (%)	Therapieregime Glimepirid + Metformin (N = 775) Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Mortalität			
Gesamtmortalität	4 (0,5)	4 (0,5)	1,00 [0,25; 3,98] 0,9985
Morbidität			
Kardiale Morbidität			
Nicht-fataler MI	6 (0,8)	10 (1,3)	0,60 [0,22; 1,64] 0,3136
Angina Pectoris			
– stabil	11 (1,4)	12 (1,5)	0,92 [0,41; 2,06] 0,8312
– instabil (mit Hospitalisierung)	3 (0,4)	3 (0,4)	1,00 [0,20; 4,93] 0,9987
Zerebrale Morbidität			
TIA	1 (0,1)	5 (0,7)	0,20 [0,02; 1,71] 0,1015
Nicht-fataler Schlaganfall	3 (0,4)	11 (1,4)	0,27 [0,08; 0,97] 0,0315
SMQ „zerebrovaskuläre Erkrankungen“	10 (1,3)	18 (2,3)	0,55 [0,26; 1,19] 0,1262

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)

	Therapieregime Linagliptin + Metformin MW (SD)		Therapieregime Glimepirid + Metformin MW (SD)		MWD [95 % KI] p-Wert
Ausgangswert (Baseline MW)	N[3] = 754	75,8 (16,6)	N[3] = 744	76,7 (16,1)	–
Änderung des Score-Ergebnisses von Baseline zu Woche 52	N[4] = 560	4,1 (16,9)	N[4] = 569	3,4 (15,8)	0,70 [-1,2; 2,6] 0,4723
Änderung des Score-Ergebnisses von Baseline zu Woche 104	N[4] = 453	6,9 (17,0)	N[4] = 463	5,7 (15,2)	1,20 [-0,9; 3,3] 0,2587

	Therapieregime Linagliptin + Metformin (N = 776) Patienten mit Ereignissen n (%)	Therapieregime Glimepirid + Metformin (N = 775) Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse			
Gesamtrate UE	663 (85,4)	706 (91,1)	0,94 [0,90; 0,97] 0,0005
Gesamtrate SUE	135 (17,4)	162 (20,9)	0,83 [0,68; 1,02] 0,0793
Therapieabbruch			
– wegen UE insgesamt	60 (7,7)	85 (11,0)	0,70 [0,51; 0,97] 0,0286
– aufgrund von Hypoglykämien[5]	3 (0,4)	18 (2,3)	0,166 [0,039; 0,59] 0,00097
– aufgrund fehlender Wirksamkeit[5]	45 (5,8)	15 (1,9)	2,99 [1,63; 5,58] 0,00008

[2] Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (vom 30. August 2012)
[3] Anzahl Patienten, auf der der Baseline-Wert basiert
[4] Anzahl Patienten, auf der der Wert der Änderung zum jeweiligen Zeitpunkt (Woche 52, Woche 104) beruht
[5] aus dem Studienbericht

	Therapieregime Linagliptin + Metformin (N = 776) Patienten mit Ereignissen n (%)	Therapieregime Glimepirid + Metformin (N = 775) Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Nebenwirkungen			
Hypoglykämien			
Schwere/schwerwiegende	1 (0,13)	12 (1,55)	0,08 [0,004; 0,61] 0,002
Nicht schwerwiegende symptomatische (Blutzucker < 54 mg/dl)	6 (0,77)	85 (10,97)	0,16 [0,03; 0,17] < 0,0001
Nicht schwerwiegende symptomatische (Blutzucker ≥ 54 und ≤ 70 mg/dl)	20 (2,6)	177 (22,8)	0,11 [0,07; 0,18] < 0,0001
Renale Ereignisse (SMQ „Akutes Nierenversagen“)	4 (0,5)	6 (0,8)	0,67 [0,19; 2,35] 0,5244
Hepatische Ereignisse	11 (1,4)	10 (1,3)	1,10 [0,47; 2,57] 0,8284
Pankreatitis[5]	1	0	k. a.

HbA1c-Veränderung (absolute Veränderung des HbA1c in %)

	Therapieregime Linagliptin + Metformin (N = 764) MW (SD)	Therapieregime Glimepirid + Metformin (N = 755) MW (SD)	adj. MWD [95 % KI] p-Wert
Ausgangswert (Baseline MW)	7,69 (0,83)	7,69 (0,82)	–
Änderung von Baseline zu Woche 52	– 0,41 (0,83) – 0,36 (0,83)[6]	– 0,63 (0,82) – 0,57 (0,82)[6]	0,22 [0,14; 0,30] 0,0005
Änderung von Baseline zu Woche 104	– 0,21 (0,83) – 0,16 (0,83)[6]	– 0,41 (0,82) – 0,36 (0,82)[6]	0,20 [0,11; 0,29] 0,0004

Verwendete Abkürzungen:

adj. = adjustiert; EQ-5D = EuroQol 5D; HbA1c = glykiertes Hämoglobin; k.a. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MI = Myokardinfarkt; MW = Mittelwert; MWD = Mittelwertdifferenz; N = Anzahl der Patienten in der Auswertung; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; TIA = Transitorische ischämische Attacke; RR = relatives Risiko; SMQ = Standardised MeDRA query; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala

c) Dreifachkombinationstherapie: Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin

(Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin):

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

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

a) Patienten mit einer Monotherapie:
Anzahl: ca. 522 500 Patienten

b) Patienten mit einer Zweifachkombinationstherapie:
Anzahl: ca. 634 600 Patienten

c) Patienten mit einer Dreifachkombinationstherapie:
Anzahl: ca. 62 400 Patienten

[6] adjustierter Mittelwert nach Baseline HbA1c, Anzahl vorheriger OAD und Behandlung

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trajenta® (Wirkstoff: Linagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Januar 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf

In anderen Studien wurde eine erhöhte Rate von Pankreatitis gefunden. Die EMA hat im September 2012 eine Änderung der Produktinformation für Trajenta® verfügt, in der auf das erhöhte Risiko hingewiesen wird (EMEA/H/C/002110/II/0004/G).[7]

Auch die US-Zulassungsbehörde FDA hat im selben Monat einen entsprechenden Hinweis verfügt.[8]

4. Therapiekosten

a) Monotherapie

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[9]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Linagliptin	5 mg	100	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Glibenclamid[10]/	3,5 mg	180	182,5 – 1095
Glimepirid	1 mg – 6 mg	180	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis[11])	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Linagliptin[12]	191,29 €	166,36 € [2,05 €[13]; 22,88 €[14]]

[7] www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002110/WC500135743.pdf
[8] FDA (2012) Trajenta (linagliptin) Highlights of the Prescribing Information. Revised 9/2012
[9] jeweils größte Packung
[10] für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg
[11] jeweils größte Packung
[12] Stand Lauer-Taxe 15. August 2012
[13] Rabatt nach § 130 SGB V
[14] Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis[11])	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Glibenclamid[15, 16]/	14,74 €	12,38 € [2,05 €[13]; 0,31 €[14]]
Glimepirid[15, 16]	16,68 € – 82,34 €	14,16 € – 74,63 € [2,05 €[13]; 0,47 – 5,66 €[14]]

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Linagliptin	607,21 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Glibenclamid/	12,55 € – 75,31 €
Glimepirid	28,71 € – 151,33 €

b) Zweifachkombinationstherapie

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Linagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
+ Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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)[17]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Linagliptin	5 mg	100	365
+ Metformin[18]	1 000 mg	180	365 – 1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Glibenclamid[19]/	3,5 mg	180	182,5 – 1095
Glimepirid	1 mg – 6 mg	180	365
+ Metformin[18]	1 000 mg	180	365 – 1 095

[15] Festbetrag
[16] Stand Lauer-Taxe 1. Januar 2013
[17] jeweils größte Packung
[18] für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1 000 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1 – 3 g
[19] 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)[20]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Linagliptin[21]	191,29 €	166,36 € [2,05 €[22]; 22,88 €[23]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Glibenclamid[24, 25]/	14,74 €	12,38 € [2,05 €[22]; 0,31 €[23]]
Glimepirid[24, 25]	16,68 € – 82,34 €	14,16 € – 74,63 € [2,05 €[22]; 0,47 – 5,66 €[23]]
Metformin[24, 25]	18,59 €	15,92 € [2,05 €[22]; 0,62 €[23]]

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Linagliptin + Metformin	639,49 € – 704,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Glibenclamid + Metformin/	44,83 € – 172,16 €
Glimepirid + Metformin	60,99 € – 248,18 €

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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Linagliptin	kontinuierlich, 1 x 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
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)				
Humaninsulin + Metformin				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
+ Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam				
Konventionelle Insulin-therapie				
Mischinsulin	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

[20] jeweils größte Packung
[21] Stand Lauer-Taxe 15. August 2012
[22] Rabatt nach § 130 SGB V
[23] Rabatt nach § 130a SGB V
[24] Festbetrag
[25] Stand Lauer-Taxe 1. Januar 2013

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg/I.E./ml)	Menge pro Packung (Tabletten/I.E.)[26]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/I.E.)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Linagliptin	5 mg	100	365
+ Metformin	1 000 mg	180	365 – 1 095
+ Glibenclamid[27]/	3,5 mg	180	182,5 – 1 095
Glimepirid	1 – 6 mg	180	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)			
Humaninsulin + Metformin			
Humaninsulin (NPH-Insulin)[28]	100 I.E./ml	3 000	13 797 – 27 594 I.E.
+ Metformin[29]	1 000 mg	180	365 – 1 095
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam			
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[28]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis[30])	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Linagliptin[31]	191,29 €	166,36 € [2,05 €[32]; 22,88 €[33]]
+ Glibenclamid[34, 35]/	14,74 €	12,38 € [2,05 €[32]; 0,31 €[33]]
Glimepirid[34, 35]	16,68 – 82,34 €	14,16 € – 74,63 € [2,05 €[32]; 0,47 – 5,66 €[33]]
+ Metformin[34, 35]	18,59 €	15,92 € [2,05 €[32]; 0,62 €[33]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)		
Humaninsulin + Metformin		
NPH-Insulin[34, 35]	89,45 €	81,18 € [2,05 €[32]; 6,22 €[33]]
+ Metformin[34, 35]	+ 18,59 €	+ 15,92 € [2,05 €[32]; 0,62 €[33]]
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam		
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[34, 35]	89,45 €	81,18 € [2,05 €[32]; 6,22 €[33]]

[26] jeweils größte Packung
[27] für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg
[28] durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009")
[29] für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1 000 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1 – 3 g
[30] jeweils größte Packung
[31] Stand Lauer-Taxe 15. August 2012
[32] Rabatt nach § 130 SGB V
[33] Rabatt nach § 130a SGB V
[34] Festbetrag
[35] Stand Lauer-Taxe 1. Januar 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung[36]	Anzahl Messungen/Tag	Verbrauch Teststreifen/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzucker-teststreifen	13,90 €[37]	1 – 3	365 – 1 095	101,47 € – 304,41 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2013

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Linagliptin + Metformin + Glibenclamid/ Linagliptin + Metformin + Glimepirid	652,04 € – 779,37 € 668,20 € – 855,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	405,63 € – 843,54 €
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam – Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	373,35 € – 746,69 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Blutzuckerteststreifen)	101,47 € – 304,41 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 21. Februar 2013 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Februar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

[36] Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.
[37] Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. August 2012 das abschließende Dossier zum Wirkstoff Linagliptin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2012 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Linagliptin gemäß Fachinformation[2] (Stand Oktober 2011):

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

2 Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens

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:

6. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
7. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
8. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
9. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
10. 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.

d) Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

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

6. Sulfonylharnstoffe sind für die Monotherapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Zulassungen in der Monotherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika sowie für Insulin.

7. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

8. 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 Wahl[3, 4]. Für Sulfonylharnstoff und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[5].

9. 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.

10. Sowohl Glibenclamid als auch Glimepirid unterliegen einem Festbetrag und werden beide als wirtschaftliche Therapie eingestuft.

---

3 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.

4 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.

5 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.

e) Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

Begründung:

6. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika sowie für Insulin.
7. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
8. Siehe Ausführungen zur Monotherapie unter a)
9. 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.
10. Sowohl Glibenclamid als auch Glimepirid unterliegen einem Festbetrag und werden beide als wirtschaftliche Therapie eingestuft.

f) Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

(Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)

Begründung:

5. Metformin und Humaninsulin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika.
6. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
7. Siehe Ausführungen zur Monotherapie unter a)
8. 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 feh-

len 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 gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Mehrere Alternativen bestehen nicht. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

2.2 Nutzenbewertung

2.2.1. Ergebnis der Beratung des Unterausschusses „Arzneimittel“ vom 12. Februar 2013

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2013 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage XII hinsichtlich der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Linagliptin nach § 35a SGB V abschließend beraten. Es konnte nach den Beratungen zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung kein Konsens hinsichtlich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die Zweifachkombinationstherapie Linagliptin plus Metformin erzielt werden. Es lagen dem Plenum hierzu aufgrund der dissenten Positionen folgende Beschlussentwürfe zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens vor:

Beschlussvorlage 1:

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie bestehend aus Linagliptin plus Metformin behandelt werden, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung

Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c in der Behandlung des Diabetes mellitus stellt einen Surrogatparameter dar. Er wurde für die Studie 1218.20 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt.

Im Hinblick auf die Gesamtmortalität zeigten sich zwischen dem Linagliptin-Arm und dem Glimepirid-Arm keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Linagliptin-Gruppe traten zwar statistisch signifikant weniger nicht-tödliche Schlaganfälle auf (11 im Glimepirid-Arm versus 3 im Linagliptin-Arm, RR=0,27 [0,08;0,97]. Die klinische Relevanz kann vor dem Hintergrund der Planung dieses Endpunkts als Sicherheits-Endpunkt, der niedrigen Ereignisrate und der relativ kurzen Studiendauer und der fehlenden Nachbeobachtung von Studienabbrechern zur Beurteilung kardiovaskulärer Folgekomplikationen nicht abschließend bewertet werden.

In der Studie sind sowohl schwere als auch nicht schwere Hypoglykämien im Linagliptin-Arm gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener aufgetreten. Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen. Allerdings ist zu beachten, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert.

Mit der zielwertgerichteten Therapie im Glimepirid-Arm zu Beginn der Studie wurde eine intensive antidiabetische Therapie verfolgt. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes im Glimepirid-Arm zu beobachten. Im Linagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im Linagliptin-Arm anfänglich eine Senkung der HbA1c-Werte ein. Diese war in Relation zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz der HbA1c-Werte war zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

Es ist anzunehmen, dass die unterschiedlichen Therapiestrategien für Glimepirid und Linagliptin in der Anfangsphase der Studie im Glimepirid-Arm zu einer stärkeren Blutzuckersenkung und damit erhöhten Hypoglykämierisiko führten.

Gestützt wird diese Annahme durch den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien, wie er vom IQWiG für Hypoglykämien höheren Schweregrades in der gesamten Studienpopulation dokumentiert wurde. Er korrespondiert mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Hypoglykämien höheren Schweregrades traten insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie und häufiger unter Glimepirid auf.

Es ist es somit nicht auszuschließen, dass die unterschiedlichen Therapieeffekte durch die unterschiedlichen Therapiestrategien für die eingesetzten Wirkstoffe Glimepirid und Linagliptin induziert worden sind.

Auch die EMA stellt daher fest, dass bei einer geringeren blutzuckersenkenden Wirksamkeit von Linagliptin sein positiver Effekt auf die Hypoglykämierate überschätzt worden sein könnte.

Weiter führt die EMA im EPAR aus, dass die Nicht-Unterlegenheit bezüglich der HbA1c-Werte anhand des vorab festgesetzten Therapieunterschiedes (Grenze für Nicht-Unterlegenheit) von 0,35% zwischen den beiden Armen nachgewiesen sei. Die EMA kritisiert jedoch, dass die vorab gesetzte Nicht-Unterlegenheitsgrenze zu weit gewählt sei. Die klinische Relevanz des prospektiv festgelegten Nicht-Unterlegenheits-Kriteriums muss in diesem Zusammenhang kritisch hinterfragt werden. Die Messung eines Blutzucker-Werts zu einem festgesetzten Zeitpunkt (hier nach 2 Jahren) ist als weniger patientenrelevant anzusehen als

die Betrachtung der Blutzuckersenkung während des gesamten Zeitraums von 2 Jahren. Über diesen Zeitraum senkt Glimepirid den HbA1c-Wert signifikant stärker als Linagliptin. Hinzu kommt, dass das blutzuckersenkende Potential von Glimepirid nicht voll ausgeschöpft werden konnte, da eine Dosiserhöhung nach der Titrationsphase (bis Woche 12) nicht erlaubt war. Im Linagliptin-Arm beendeten 5,8% der Patienten und im Glimepirid-Arm 1,9% der Patienten die Studie wegen fehlender Wirksamkeit. Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c (6,5%) am unteren Ende des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%. Daher erscheint fraglich, ob überhaupt für einen Teil der Patienten eine Therapieintensivierung angezeigt war.

Die vorgelegten Daten zur Lebensqualität ergaben keinen Unterschied hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Langzeitdaten für Linagliptin zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

In der Gesamtschau ergibt sich daher kein Zusatznutzen von Linagliptin in der Kombinationstherapie mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin).

Beschlussvorlage 2:

Für Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie bestehend aus Linagliptin plus Metformin behandelt werden, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 21. Februar 2017 befristet.

Begründung:

Ausmaß des Zusatznutzens

Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c in der Behandlung des Diabetes mellitus stellt einen Surrogatparameter dar.

Im Hinblick auf die Gesamtmortalität zeigten sich zwischen den beiden Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Linagliptin-Gruppe traten zwar statistisch signifikant weniger nicht-fatale Schlaganfälle auf (11 im Glimepirid-Arm versus 3 im Linagliptin-Arm, RR = 0,27 [0,08; 0,97]). Die vorgelegten Daten zu den nicht fatalen-Schlaganfällen lassen jedoch noch keine valide Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens zu, da dieser Endpunkt als Sicherheits-Endpunkt geplant und die Studie nicht für eine valide Erhebung der Daten zu kardiovaskulären Endpunkten im Langzeitverlauf ausgelegt war. Darüber hinaus traten nur wenige Ereignisse in beiden Armen auf.

In der Studie sind sowohl schwere als auch nicht schwere Hypoglykämien im Linagliptin-Arm gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener aufgetreten. Bereits in der Titrationsphase von Glimepirid traten unter der 1 mg-Dosierung Hypoglykämien höheren Schweregrades auf. Das Risiko für das Auftreten von schweren Hypoglykämien unter Glimepirid war mit den Ergebnissen zu Sulfonylharnstoffen aus der UKPDS-Studie vergleichbar. Das Auftreten von Hypoglykämien korreliert jedoch unter anderem auch noch mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung. Aufgrund der statistisch signifikanten Differenzen der Studienarme bezüglich der HbA1c-Wert-Änderung ist die Aussagekraft der Studie im Hinblick auf die Hypoglykämien nur eingeschränkt bewertbar. Der G-BA geht daher insgesamt nur von einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus.

Zur Lebensqualität wurden keine Daten vorgelegt. Folglich ist eine Aussage zur Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.

In der Gesamtschau wird vom G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als „gering“ quantifiziert.

Aussagesicherheit

Angesichts des Vorliegens von nur einer der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie und der darin eingeschlossenen Patientenzahlen kann nicht von einem "Beleg" ausgegangen werden.

Die EMA führt im EPAR aus, dass die Nicht-Unterlegenheit bezüglich der HbA1c-Werte anhand des vorab festgesetzten Therapieunterschiedes (Grenze für Nicht-Unterlegenheit) von 0,35% zwischen den beiden Armen nachgewiesen sei. Die EMA kritisiert jedoch, dass die vorab gesetzte Nicht-Unterlegenheitsgrenze zu weit gewählt sei. Im Linagliptin-Arm beendeten 5,8% der Patienten und im Glimepirid-Arm 1,9% der Patienten die Studie wegen fehlender Wirksamkeit.

Zudem kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass sich die Patienten, die bereits mit einer Kombinationstherapie vorbehandelt wurden, sich signifikant von den Patienten unterschieden, die eine Mono-Therapie erhielten.

Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c (6,5%) am unteren Ende des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%. Daher erscheint fraglich, ob überhaupt für einen Teil der Patienten eine Therapieintensivierung angezeigt war.

Aus diesen Gründen betrachtet der G-BA die Aussagesicherheit als eingeschränkt und geht von einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen aus.

Bestimmung der Patientengruppe mit Zusatznutzen:

Der Zusatznutzen von Linagliptin in der Zweifachkombinationstherapie mit Metformin gilt aufgrund nicht ausreichend gesicherter Daten von Linagliptin zu kardiovaskulären Endpunkten und zum Gesamtüberleben für folgende Patientengruppe:

Patienten, bei denen nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung ein relevantes Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien bestehen bleibt. Die Einschränkung des Zusatznutzens auf diese Patientengruppe ist damit begründet, dass für Linagliptin ausreichend gesicherte Daten zum Gesamtüberleben, zu kardiovaskulären Endpunkten noch nicht vorliegen. Der Bestimmung des Zusatznutzens erfolgt mit einer niedrigen Aussagesicherheit „Anhaltspunkt“.

Befristung

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Linagliptin findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn.65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Linagliptin einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, da ausreichend gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie weder im Dossier noch im Stellungnahmeverfahren dargestellt wurden. Aufgrund der chronischen Natur der Diabetes mellitus Erkrankung und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patienten sind diese Langzeitdaten jedoch erforderlich. Der pharmazeutische Unternehmer hat im mündlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen, dass bereits eine Studie für Linagliptin initiiert wurde, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte für die relevanten Patientengruppen klären könnte. Auch die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) fordert in ihrem aktualisierten Bewertungsbericht (Assessment Report vom 20. September 2012) die Erforderlichkeit von Langzeitdaten zur klinischen Sicherheit von Linagliptin, insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte. Dieser Befund rechtfertigt es, den Beschluss zeitlich zu befristen, bis wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine weitergehende Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen, für den lediglich ein Anhaltspunkt vorliegt, oder auch das Langzeitprofil dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Hierfür wird eine Frist von 4 Jahren als ausreichend angesehen.
Gemäß § 3 Nr.7 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr.6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Trajenta® (Linagliptin) erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Linagliptin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs.3 Nr.5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr.5 VerfO). Andernfalls gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Linagliptin aus anderen Gründen (vgl. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr. 2, 3, 4 und 5 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.2.2. Ergebnis des Plenums vom 21. Februar 2013 hinsichtlich der dissenten Positionen nach Beratung im Unterausschuss „Arzneimittel“

Der G-BA ist in seiner Sitzung am 21. Februar 2013 mehrheitlich zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung von Linagliptin in der Zweifachkombinationstherapie mit Metformin zu beschließen:

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie bestehend aus Linagliptin plus Metformin behandelt werden, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung entsprechend der *Beschlussvorlage 1*; siehe hierzu auch *Abschnitt A – Tragende Gründe und Beschluss, Seite 3 – 37*

Die Darstellung der Argumentation im Rahmen der Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen spiegelt den getroffenen Beschluss wider.

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

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Linagliptin (Absatz 5b)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2012
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.12.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.12.2012
- **Beschlussfassung:** Ende Februar 2013

Bemerkungen

erneute Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 5b SGB V

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2012-09-01-D-035)

- Modul 1 (183.9 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-132/2012-08-30_Modul1_Linagliptin.pdf)
- Modul 2 (172.7 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-133/2012-08-30_Modul2_Linagliptin.pdf)
- Modul 3 (983.2 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-134/2012-08-30_Modul3A_Linagliptin.pdf)
- Modul 4 (3.5 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-135/2012-08-30_Modul4A_Linagliptin.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (423.9 kB, PDF) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-37/Informationen%20zur%20zVT_Lingalliptin_5b.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Linagliptin (Trajenta®):

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für die Monotherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Für die Kombinationstherapie:

1) Zweierkombination Linagliptin + Metformin:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

2) Dreierkombination Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin:

Metformin + Humaninsulin

Stand der Information: März 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft (5. Kap. § 6 VerfO), in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.12.2012 veröffentlicht:

- Erneute Nutzenbewertung IQWiG (482.6 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-136/2012-11-29_A12-11_Linagliptin_Erneute%20Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20Absatz%205b%20SGB%20V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.12.2012
- Mündliche Anhörung: 08.01.2013

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de
(mailto: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 - 2012-09-01-D-035*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III Word (155.0 kB, Word)
  (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)

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 Spitzen-organisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.12.2012** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Linagliptin - 2012-09-01-D-035*) 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 08.01.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Februar 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

- Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage XII: Antrag auf erneute Nutzenbewertung von Linagliptin nach § 35a Absatz 5b SGB V

  Beschlussdatum: 02.08.2012, Inkrafttreten: mit Beschlussdatum

  - Beschlusstext (29.1 kB, PDF)
    (http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1544/2012-08-02_AM-RL-XII_Neubew_Linagliptin.pdf)
  - Tragende Gründe zum Beschluss (54.1 kB, PDF)
    (http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2012/2012-08-02_AM-RL-XII_Neubew_Linagliptin_TrG.pdf)

  Details zu diesem Beschluss (http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1544/)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- Verfahren vom 01.10.2011 (Verfahren abgeschlossen)
  (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/20/)
- Verfahren vom 01.12.2012 (Verfahren nach § 35a SGB V begonnen)
  (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/49/)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff: Linagliptin
(erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 b SGB V)

Stand: 02.01.2013

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie**[1]

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**[1] **des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich**[1] **zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Lilly Deutschland GmbH	21.12.2012
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	21.12.2012
Deutsche Diabetes Gesellschaft	12.12.2012
Sanofi Aventis Deutschland GmbH	14.12.2012
diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe und ihre Mitgliedsorganisationen	20.12.2012
Janssen-Cilag GmbH	20.12.2012
Astra Zeneca GmbH und der Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KG	20.12.2012
MSD Sharp & Dohme GmbH	20.12.2012
Professor Schnell u.a., Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München	21.12.2012
BVND (Berufsverband niedergelassender Diabetologen Deutschlands)	21.12.2012
UCB Pharma GmbH	21.12.2012
Professor Lehnert, Universitätsklinikum Lübeck; u.a.	21.12.2012
Novartis Pharma GmbH	21.12.2012
Professor Forst, Institut für klinische Forschung und Entwicklung Mainz; u.a.	23.12.2012
Professor Scholz, Dr. Wiesner	23.12.2012
Professor Landgraf, DiabetesStiftung (unterstützt die SN von Prof. Schnell u.a.)	24.12.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	24.12.2012

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Boehringer Ingelheim Pharma Gmbh und Lilly Deutschland GmbH	Boehringer Ingelheim: Hr. Dr. Pfannkuche Hr. Dr. von Eynatten Hr. Prof. Dr. Woerle Hr. Dr. Mehlburger Lilly Deutschland: Fr. Prof. Dr. Kretschmer Hr. Dr. Bluhmki
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Hr. Prof. Dr. med. Mühlbauer Hr. PD Dr. med Diederich
Deutsche Diabetes Gesellschaft	Hr. Prof. Dr. Matthaei Hr. Prof. Dr. Müller-Wieland
Astra Zeneca GmbH/ Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KG	Hr. Pfeil (BMS) Fr. Dr. Pahor(AstraZeneca)
MSD Sharp & Dohme GmbH	Hr. Dr. Lang Hr. Dr. Dr. Krobot
Professor Schnell u.a., Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München	Hr. Prof. Dr. Schnell
BVND (Berufsverband niedergelassender Diabetologen Deutschlands)	Hr. Dr. Klausmann
Novartis Pharma GmbH	Hr. Dr. Dworak Hr. Dr. Klebs
Prof. Forst	Hr. Prof. Dr. Forst
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hr. Dr. Frick Hr. Dr. Dintsios

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und der Lilly Deutschland GmbH

Datum	21. Dezember 2012
Stellungnahme zu	**Linagliptin (Trajenta®)**, IQWiG-Berichte – Nr. 144, Auftrag A12-11, Version 1.0, Stand: 29.11.2012
Stellungnahme von	**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG** 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

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4ff., S.16ff.	**Zusammenfassung der wesentlichen Punkte der Stellungnahme** Die wesentlichen Ergebnisse der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) - Bericht – Nr. 144 - zur erneuten Nutzenbewertung gemäß §35a Absatz 5b SGB V zu Linagliptin [1] basieren nicht auf den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin, den Maßgaben der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sowie regulatorischen Vorgaben. Daher kann diese Dossierbewertung des IQWiG für die Entscheidung über den Zusatznutzen von Linagliptin nicht herangezogen werden. **1. <u>Eignung der Studie 1218.20 für die Bewertung des Zusatznutzens</u>** **Standpunkt des IQWiG:** *In der Nutzenbewertung des IQWiG wurde angeführt, dass aufgrund des Studiendesigns der Studie 1218.20 nicht nur ein Vergleich von Linagliptin vs. Glimepirid durchgeführt wurde, sondern auch zwei unterschiedliche Therapie-*	Ausführungen zu diesen zusammenfassenden Aspekten erfolgen jeweils zu den detaillierten Ausführungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme (s. S. 68 ff.)

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	strategien verglichen worden seien. **Stellungnahme Boehringer Ingelheim/Lilly**: Die Studie 1218.20 (randomisiert, doppel-blind, Glimepirid als aktiver Komparator) wurde nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin durchgeführt und stellt einen Beleg gemäß Evidenzlevel Ib dar (Gallwitz et al. 2012, Lancet 380:475-83). Sie ist eine zentrale Zulassungsstudie für Linagliptin und konnte mit ihren Ergebnissen hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit als erstes orales Antidiabetikum (OAD) die neuen Anforderungen der US amerikanischen Zulassungsbehörde Food Drug Administration (FDA) erfüllen. Das gewählte Design entspricht den Anforderungen der European Medicines Agency (EMA) an eine zulassungsrelevante direkte Vergleichsstudie für Diabetes mellitus Typ 2. Der Vergleich erfolgte gegenüber der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT). Der Nachweis des indikationsspezifischen Zusatznutzens erfolgte – wie in der Verfahrensordnung des G-BA gefordert (VerfO des G-BA, Kapitel 5, Abschnitt 2, §5 Abs. 3) – aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung, den behördlich genehmigten Produktinformationen und der Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden sowie durch Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der evidenzbasierten Medizin. Die Dosierungen der Wirkstoffe Linagliptin und Glimepirid wurden gemäß den gültigen Fachinformationen gewählt. Diese Dosierungen begründen sich auf den unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften der Wirkstoffe Linagliptin und Glimepirid. Während Glimepirid schrittweise auf die therapeutische Dosis erhöht werden soll, um Komplikationen wie Hypoglykämien bei Patienten zu vermeiden, ist eine Dosistitration unter Linagliptin substanzbedingt nicht notwendig. In der Studie 1218.20 wurden Patienten beider Studienarme gemäß dem *double-dummy*-Prinzip titriert. Gemäß Prüfplan lag die Verantwortung für eine Auftitration unter Abwägung der Risiken beim Prüfarzt. Bei Auftreten von Komplikationen wie Hypoglykämien sah der Prüfplan auch eine Dosisreduktion nach Ermessen des Prüfarztes vor. Eine Dosiserhöhung war in beiden Behandlungsarmen dann vorgesehen, wenn der Patient einen Nüchternblutzucker (NBZ) > 110 mg/dL aufwies. Dieser Zielwert entspricht dem mittleren Wert, der in nationalen und internationalen Leitlinien zur Blutzuckerkontrolle vorgegeben ist. Die Forderung, dass die ZVT gemäß den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin eingesetzt werden muss, ist somit erfüllt (VerfO des G-BA, Kapitel 5, Abschnitt 2, §6 Abs. 2 Satz 1). Bei Linagliptin liegt kein substanzeigenes Hypoglykämierisi-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ko vor, während Glimepirid dieses Risiko besitzt. Eine Darstellung aller symptomatischen Hypoglykämien über den gesamten Zeitraum der Studie 1218.20 zeigt, dass diese nicht – wie vom IQWiG hervorgehoben – nur in den ersten 16 Wochen auftraten, sondern auch im gesamten weiteren Therapieverlauf. Das Design der *head-to-head*-Studie 1218.20 mit 104-wöchigem Behandlungszeitraum, entspricht nicht nur den Vorgaben der EMA, sondern auch den Anforderungen des G-BA an einen direkten Vergleich zwischen ZVT und zu bewertendem Arzneimittel. Die Studie ist daher als Grundlage für eine Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin ohne Einschränkung, wie im Dossier vorgelegt, zu berücksichtigen.	
S.11ff. S.31ff.	**2. <u>Größe der Zulassungs-/Studienpopulation</u>** **Standpunkt des IQWiG:** *Das IQWiG führt an, dass 30% der Studienpatienten nicht zulassungskonform (gemäß Indikationsstellung für die Zweifachtherapie in der Fachinformation) behandelt worden seien, da sie vor Studienbeginn mit mehr als einem oralen Antidiabetikum (OAD) behandelt worden sind und dementsprechend aus der Bewertung zu den patientenrelevanten Endpunkten herauszurechnen sind.*	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stellungnahme Boehringer Ingelheim/Lilly: Patienten, die vor Studieneinschluss neben Metformin mit einem weiteren OAD behandelt waren, wurden in Einklang mit der EMA-*guideline* [2] einer 6-wöchigen *wash-out*-Phase und einer 2-wöchigen Placebo *run-in*-Phase unterzogen (die Metformin-Dosis wurde während dieser gesamten Zeit unverändert fortgesetzt), um eine stabile Stoffwechsellage zu Beginn der Studienmedikationseinnahme zu erreichen (HbA1c: 6,5-10,0%). Hiermit entspricht die komplette Population der Studie 1218.20 einer mit einer Metformin-Monotherapie unzureichend vorbehandelten Population. Die Zulassung von Linagliptin unterscheidet darüber hinaus nicht, ob der Patient erstmals mit einer Kombinationstherapie behandelt wird oder schon mit einer Kombination vorbehandelt wurde und das dabei in der Kombination angewendete OAD durch Linagliptin ersetzt werden soll. Dies widerspräche auch der an Sinn und Zweck orientierten medizinischen Interpretation der Fachinformation. Eine Anfrage beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), die für diese Fragen zuständige Bundesoberbehörde, bestätigt die Sichtweise von Boehringer Ingelheim/Lilly [3]. Die gesamte Studienpopulation der Studie 1218.20 entspricht der Zulassung von Linagliptin in der Zweifachkombination. Der Standpunkt des IQWiG, dass die	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.42ff.	Gruppe der mit Zweifachtherapie vorbehandelten Patienten von der Zulassung nicht erfasst ist, ist nicht zutreffend. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin ist deshalb die gesamte Population der Studie 1218.20 ohne Einschränkung zu berücksichtigen. **3. <u>Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin</u>** **Standpunkt des IQWiG:** *Die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid wird seitens des IQWiG kritisch hinterfragt.* **Stellungnahme Boehringer Ingelheim/Lilly:** Die primären Endpunkte der Studie waren die HbA1c-Veränderung von *baseline* zu Woche 52 und Woche 104. Die primäre Hypothese der Studie war die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid hinsichtlich der HbA1c-Veränderung von *baseline* zu Woche 52 und Woche 104. Die primäre Analyse wurde - wie präspezifiziert - im *full analysis set* (FAS) durchgeführt. Fehlende Werte wurden durch die Anwendung der *last observation carried forward*-Methode (LOCF) ersetzt. Das Ergebnis der primären Analyse, deren Ergebnisdarstellung in der Fachinformation von der EMA genehmigt wurde, ergibt eine durchschnittliche Therapiedifferenz von 0,20% (97,5%-Konfidenzintervall 0,09; 0,299), wodurch die Nicht-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6ff.	Unterlegenheit von Linagliptin belegt werden konnte. **4. <u>Zusatznutzen in der Mono- und Dreifachtherapie</u>** **Standpunkt des IQWiG:** *In der Mono- und Dreifachtherapie liegt kein Zusatznutzen vor.* **Stellungnahme Boehringer Ingelheim/Lilly:** Obwohl ein direkter oder ein indirekter Vergleich aufgrund des Mangels an Vergleichsstudien nicht möglich war, existiert ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen in der Mono- und Dreifachtherapie mit Linagliptin, da Linagliptin einen therapeutischen Bedarf für Patienten deckt, die aufgrund von Komorbiditäten, Kontraindikationen und Unverträglichkeiten nicht durch andere Therapeutika behandelt werden können.	
	Einleitung Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Linagliptin wurde in einem weltweit beispielhaft umfangreichen Studienprogramm mit über 6000 Patienten nachgewiesen. Die Studie 1218.20 ist in der Substanzklasse der DPP-4-Inhibitoren die bislang größte *head-to-head*-Studie und zählt zu den Studien, aufgrund deren Ergebnisse Linagliptin bisher in über 40 Ländern zugelassen ist. Die Studie konnte statistisch signifikante Vorteile von Linagliptin gegenüber Glimepirid hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Hypogly-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kämien bei vergleichbarer Senkung des HbA1c-Wertes, von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, der Gewichtsveränderung und des Auftretens kardiovaskulärer sowie zerebrovaskulärer Ereignisse zeigen. Boehringer Ingelheim ist von den Studienergebnissen so überzeugt, dass zur Zeit die große Langzeit-Outcome-Studie CAROLINA [4]nach dem gleichen Studiendesign mit 6.000 Patienten über einen Behandlungszeitraum von bis zu 6 Jahren durchgeführt wird. 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. Mit Beschluss vom 29. März 2012 wurde von Seiten des G-BA aus formalen Gründen kein Zusatznutzen festgestellt. Begründet wurde dies damit, dass Boehringer Ingelheim in der ersten Nutzenbewertung begründet von der vom G-BA festgelegten ZVT abgewichen war, diese Begründung allerdings nicht nachvollzogen wurde. Für die erneute Nutzenbewertung von Linagliptin ist Boehringer Ingelheim der Forderung des G-BA nachgekommen und hat die seitens des G-BA im Beratungsgespräch am 22.06.2011 festgelegten ZVT verwendet. Diese waren für die:	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• **Monotherapie (Linagliptin)** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) • **Zweifachkombination (Linagliptin + Metformin)** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) • **Dreifachkombination (Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff)** Metformin + Humaninsulin. Boehringer Ingelheim hat am 30.08.2012 das Dossier zur erneuten Nutzenbewertung für Trajenta® (Linagliptin) nach § 35a Absatz 5b SGB V frist- und formgerecht beim G-BA eingereicht. Am 03.12.2012 wurde die Dossier-Bewertung des IQWiG auf der Homepage des G-BA veröffentlicht und zur Anhörung gestellt [1]. Boehringer Ingelheim und sein Co-Promotion Partner Lilly (nachfolgend BI/Lilly genannt) nehmen nachfolgend hierzu Stellung. Die Stellungnahme gliedert sich in 5 Abschnitte. In jedem Abschnitt wird zunächst der Standpunkt des IQWiG dargestellt. Im Anschluss daran folgt jeweils die Stellungnahmevon BI/Lilly. Diese erfolgt unter Berücksichtigung der Anforderungen, die sich aus der VerfO des G-BA, den regulatorischen Anforderungen sowie den Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau der Stellungnahme im Detail.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

<table>
<tr><td>Seite,
Zeile</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
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.</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td></td><td>Tabelle 1: Erläuterung zum Aufbau der Stellungnahme
<table>
<tr><td>Abschnitt</td><td></td></tr>
<tr><td>1</td><td>Eignung der Studie 1218.20 zur Zusatznutzenbewertung von Linagliptin in der Zweifachtherapie – formelle Aspekte und wissenschaftliche Daten</td></tr>
<tr><td>1.1</td><td>Design und Dosistitration der Studie 1218.20</td></tr>
<tr><td>1.2</td><td>Rationale für den Blutzuckerzielwert von 110 mg/dL bei der Titration</td></tr>
<tr><td>1.3</td><td>Diskussion zum Vergleich von zwei unterschiedlichen Therapiestrategien: Therapiestrategie ohne konkreten Blutzuckerzielwert gegenüber einer blutzuckerzielwertgesteuerten Therapiestrategie</td></tr>
<tr><td>1.4</td><td>Zusätzliche, durch post-hoc-Analysen generierte Daten zu Hypoglykämien und nichttödlichen Schlaganfällen</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Übereinstimmung der Gesamtpopulation der Studie 1218.20 mit der Zulassungspopulation</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Nichtunterlegenheit von Linagliptin</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Zusatznutzen in der Mono- und Dreifachtherapie</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Weitere Aspekte</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Eine größere Darstellung dieser Tabelle findet sich im Anhang [5])	
S. 4ff. S.16ff.	**1. Eignung der Studie 1218.20 zur Zusatznutzenbewertung von Linagliptin in der Zweifachtherapie – formelle Aspekte und wissenschaftliche Daten** **Standpunkt des IQWiG:** *Das IQWiG sieht die von BI/Lilly für die Nutzenbewertung von Linagliptin in der Zweifachtherapie (add-on zu Metformin) angeführte Studie 1218.20 als nicht relevant an. Das Institut begründet seine Auffassung damit, dass in der Studie zwei unterschiedliche Therapiestrategien verglichen werden, nämlich die Therapiestrategie ohne konkreten Blutzuckerzielwert gegenüber einer blutzuckerzielwertgesteuerten Therapiestrategie. Es sei - so das IQWiG - daher nicht sicher, ob die in der Studie beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen oder durch die unterschiedlichen Therapiestrategien bedingt seien.* **Stellungnahme Boehringer Ingelheim/Lilly:** BI/Lilly widerspricht dieser Auffassung entschieden. Dazu wird zuerst das Studiendesign der für die Nutzenbewertung verwendeten	Abweichend vom IQWiG hat der G-BA eine Auswertung der mit dem Dossier vorgelegten Studie 1218.20 durchgeführt. Das Vorge-

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie 1218.20 allgemein erläutert, bevor auf die Kritikpunkte des IQWiG bezüglich der Dosistitration und des Zielwerts für den NBZ eingegangen wird. Dabei wird dargelegt, dass die Studie 1218.20 gemäß der sich aus der Zulassung von Glimepirid ergebenden Anforderungen durchgeführt wurde und den Vorgaben der EMA an Studien für Typ-2-Diabetes (T2D) entspricht. Abschließend wird die Eignung der Studie für die Zusatznutzenbewertung auf Grundlage der Zulassungsanforderungen und früherer Nutzenbewertungen durch das IQWiG diskutiert und ein Fazit auf Grundlage dieser Punkte getroffen. **1.1. Design und Dosistitration der Studie 1218.20** **1.1.1. Design der Studie 1218.20** Die Studie 1218.20 war eine randomisierte, aktiv-kontrollierte und doppelblinde Zulassungsstudie. Die Studie wurde über einen Zeitraum von 2 Jahren durchgeführt. Es wird festgestellt, dass die Studie 1218.20 alle von der EMA empfohlenen Kriterien [2] zur Studiendurchführung in der Indikation Diabetes mellitus erfüllt. Aufgrund des Designs ist diese Studie nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin der Evidenzstufe Ib zuzuordnen und weist aufgrund der Studiendurchführung ein niedriges Verzerrungspotential auf. Sie ist eine zentrale Studie für die Zulassung von Trajenta® in den USA und Europa. Um stabile HbA1c-Ausgangswerte zu Beginn der Einnahme von	hen in der Studie 1218.20, Linagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. in 4-wöchigen Schritten vorsichtig aufzudosieren, entspricht dem Zulassungsstatus von Glimepirid und der zum Zeitpunkt der Studie für Linagliptin angestrebten Zulassung. Daher wird die Studie 1218.20 für die Bewertung von Linagliptin berücksichtigt.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienmedikation sicherzustellen, absolvierten alle Patienten der Studie 1218.20 vor der Randomisierung eine mindestens 8-wöchige Metformin-Monotherapie-Phase. Bei Patienten, die mit einem OAD zusätzlich zu Metformin vorbehandelt wurden, bestand diese Phase aus einer 6-wöchigen *wash-out*-Phase und einer 2-wöchigen *run-in*-Phase mit zusätzlicher Placebo-Gabe. Patienten, die nur mit Metformin vorbehandelt waren, wurden nach Einschluss in die Studie mit ihrer vorhergehenden Metformin-Dosis weiterbehandelt, ehe sie eine 2-wöchige *run-in*-Phase mit zusätzlicher Placebo-Gabe durchliefen. Nach der sich anschließenden Randomisierung erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer Basistherapie mit einer über die Studiendauer unveränderten Metformin-Dosis (>1500 mg Metformin/Tag) entweder Linagliptin oder Glimepirid in einer doppelblinden und dem *double-dummy*-Prinzip folgenden Weise. Das heißt, dass zur Sicherstellung der doppelten Verblindung die Patienten täglich entweder eine Tablette mit Linagliptin (5 mg) und eine Placebo-Kapsel mit dem Aussehen der Glimepirid-Kapsel (1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg) oder eine Glimepirid-Kapsel (1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg) und eine Placebo-Tablette mit dem Aussehen der Linagliptin-Tablette erhielten. Auf diese Weise war sowohl die doppelblinde Zuordnung als auch der Eindruck einer Dosistitration in beiden Behandlungsarmen sichergestellt (Scheintitration von Linagliptin). Dadurch waren sowohl der Arzt als auch der Patient im Wissen einer Dosiserhöhung ohne Kenntnis, um welche Behandlung es sich handelte [6].	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1.1.2. Dosistitration Die in den Linagliptin-Arm randomisierten Patienten erhielten als Wirkstoff für 104 Wochen 5 mg Linagliptin. Diese in der Studie 1218.20 eingesetzte Linagliptin-Dosis entspricht der Dosis, die in Dosis-Findungsstudien das optimale Nutzen-Risiko-Verhältnis gezeigt hat und in pivotalen Phase 3-Studien bestätigt werden konnte [7]. Diese Dosis ist auch die zugelassene Dosis [8]. Aufgrund des blutzuckerabhängigen Wirkmechanismus sind keine substanzbedingten Hypoglykämien zu erwarten, weshalb nicht von einer niedrigen Anfangsdosis ausgehend hochtitriert werden muss, sondern sofort mit der wirksamsten Dosis begonnen werden kann, da Dosen >5 mg Linagliptin zu keiner weiteren Blutzuckersenkung führen. Der blutzuckerabhängige Mechanismus begründet den Vorteil von Linagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen (SH) wie Glimepirid auch hinsichtlich des Hypoglykämierisikos. Die 104-wöchige Behandlung mit Glimepirid wurde aufgrund der blutzuckerunabhängigen pharmakologischen Wirkweise von Glimepirid, den klinischen Erfahrungen und gemäß der Zulassung [9] mit einer Dosis von 1 mg/Tag begonnen, mit der Empfehlung die Dosis in Abhängigkeit vom NBZ jeweils um nicht mehr als 1 mg in 4-wöchigen Intervallen hochzutitrieren. Für den NBZ wurde ein Zielwert von >110 mg/dL (6,1 mmol/L) empfohlen. Die Entscheidung darüber lag beim Prüfarzt, der unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen (z.B. Hypoglykämien) sich für oder	Mit der zielwertgerichteten Therapie im Glimepirid-Arm zu Beginn der Studie wurde eine intensive antidiabetische Therapie verfolgt. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes im Glimepirid-Arm zu beobachten. Im Linagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im Linagliptin-Arm anfänglich eine Senkung der HbA1c-Werte ein. Diese war in Relation zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz der HbA1c-Werte war zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant und betrug am Ende der Studie nach 104 Wochen 0,20 % (97,5 %-KI: 0,09-0,299). Es ist anzunehmen, dass die unterschiedlichen Therapiestrategien für Glimepirid und Linagliptin in der Anfangsphase der Studie im Glimepirid-Arm zu einer stärkeren Blutzuckersenkung und damit erhöhten Hypoglykämierisiko führten.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gegen eine Dosissteigerung entscheiden konnte. Die in der Fachinformation von Glimepirid empfohlene maximale Tagesdosis liegt bei 6 mg. Nachdem Dosen von mehr als 4 mg pro Tag nur in Einzelfällen die Wirkung verbessern [9], wurde die maximale Dosis in der 1218.20-Studie aus Sicherheitsaspekten auf 4 mg festgelegt. Die Dosis der Studienmedikation konnte jederzeit gesenkt werden, um ein wiederholtes Eintreten einer Hypoglykämie zu vermeiden. Die durchschnittliche Dosierung von Glimepirid am Ende der Titrationsphase lag bei 2,7 mg/Tag. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass zusätzliche antidiabetische Therapie (*rescue medication*) für beide Behandlungsgruppen erlaubt war, wenn zwei NBZ-Messungen Werte >240 mg/dL (bzw. >13,3 mmol/L) ergaben oder der HbA1c in der Behandlungsphase von Woche 28 bis 104 >8,5% war. Dies traf auf 24,7% bzw. 21,5% der Patienten im Linagliptin- bzw. Glimepirid-Arm zu. War der NBZ trotzdem >240 mg/dL oder der HbA1c >8,5%, sollte der Patient aus der Studie ausgeschlossen werden. Patienten sollten die Studie beenden, wenn Hypoglykämien auftraten, die bei fortgesetzter Teilnahme ein Risiko für den Patienten dargestellt hätten, besonders wenn Hypoglykämien auch nach Dosisreduktion auftraten. Insgesamt mussten 3 (0,4%) bzw. 18 (2,3%) Patienten des Linagliptin- bzw. Glimepirid-Arms die Studienteilnahme aufgrund von Hypoglykämie vorzeitig abbrechen. Die Dosistitration von Glimepirid entsprechend der Stoffwechsel-	Gestützt wird diese Annahme durch den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien, wie er vom IQWiG für Hypoglykämien höheren Schweregrades in der gesamten Studienpopulation dokumentiert wurde. Er korrespondiert mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Hypoglykämien höheren Schweregrades traten insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie und häufiger unter Glimepirid auf. Es ist es somit nicht auszuschließen, dass die unterschiedlichen Therapieeffekte durch die unterschiedlichen Therapiestrategien für die eingesetzten Wirkstoffe Glimepirid und Linagliptin induziert worden sind. Auch die EMA stellt daher fest, dass bei einer geringeren blutzuckersenkenden Wirksamkeit von Linagliptin sein positiver Effekt auf die Hypoglykämierate überschätzt worden sein könnte.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kontrolle ist nicht nur in der Fachinformation, in der Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft [10] und der EMA-*Guideline* zur Durchführung klinischer Studien zu T2D [2, 11] beschrieben, sondern findet sich auch ausführlich in der Fachliteratur (z.B. [12]), wodurch die Etablierung dieses Therapieregimes seit den Zulassungsstudien [13] sehr gut belegt ist. Darüber hinaus wird in der aktuellen EMA-*guideline* zur Durchführung klinischer Studien zur Behandlung von T2D angegeben [2] dass „die nachweislich optimale Dosis sowohl für die zu untersuchende Medikation als auch die Komparator-Medikation in *head-to-head*-Studien gewählt werden soll.“ Weiterhin ist dort ausgeführt, dass - falls zutreffend – „die Dosis stufenweise bis zu der maximal vertragenen oder der empfohlenen Dosis in zwei- bis vierwöchigen Abständen gesteigert werden soll“. DPP-4-Inhibitoren wie Linagliptin sind im Gegensatz zu den anderen OAD (Metformin, Glinide, Acarbose, Pioglitazon) die einzigen zugelassenen OAD, die keine einschleichende Dosierung und Dosissteigerung benötigen. Die Festlegung eines NBZ-Zielwertes von >110 mg/dL als Voraussetzung für die Dosissteigerung bei angemessener Verträglichkeit erfolgte im Prüfplan, um eine einheitliche und transparente Vorgehensweise bei der Dosissteigerung im Sinne der evidenzbasierten Medizin sicherzustellen und dies nicht ausschließlich im Ermessen des Prüfarztes zu lassen. <u>Zwischenfazit:</u>	Kritisiert wird nicht, dass überhaupt ein Zielwert für die Glimepirid Dosistitration festgelegt wurde, sondern erstens, dass dieser Wert bereits im mittleren Zielwert-Bereich liegt, der in den Leitlinien empfohlen wird und somit eine intensive antidiabetische Therapie im Glimepirid-Arm verfolgt wurde und zweitens, dass im Gegensatz hierzu für den Linagliptin-Arm keine blutzuckersenkende Intervention bei Überschreiten eines Nüchtern-Blutzuckerwertes von 110 mg/dL vorgesehen war.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der zur Zusatznutzenbewertung (Zweifachtherapie) von Linagliptin gegenüber Glimepirid analysierten Studie 1218.20 wurde Glimepirid in Übereinstimmung mit der aktuell gültigen Fachinformation [9] und der EMA-*guideline* zur Durchführung klinischer Studien für Diabetes [2] innerhalb der vorgeschriebenen Intervalle auftitriert, um eine ausreichende Sicherheit für die Patienten zu gewährleisten. Dieses Vorgehen deckt sich auch mit den Anforderungen des G-BA.	
	1.2. Rationale für den Blutzuckerzielwert von 110 mg/dL bei der Titration	Mit der zielwertgerichteten Therapie im Glimepirid-Arm zu Beginn der Studie wurde eine intensive antidiabetische Therapie verfolgt. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes im Glimepirid-Arm zu beobachten. Die angestrebte Stoffwechseleinstellung gemessen am HbA1C-Wert ist nach aktuellen Vorgaben für jeden Patienten individuell – insbesondere unter Berücksichtigung vorliegender Komorbiditäten, des Gesundheitszustandes, Hypoglykämierisikos, Alter – festzulegen. Nach aktuellen Leitlinien sollte ein HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 7,5 % angestrebt werden, der jedoch individuell noch ange-
	Entsprechend der Fachinformation [9] richtet sich die Dosierung von Glimepirid nach den Ergebnissen der beim jeweiligen Patienten durchgeführten Blutzuckerbestimmungen. Weiter führt die Fachinformation aus, dass bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise erhöht werden sollte. Ein Blutzuckerzielwert ist somit Bestandteil der Anforderungen der Zulassung von Glimepirid. Zur Beurteilung der glykämischen Situation geben nationale und internationale Leitlinien Blutzuckerzielwert-Bereiche vor, mit denen eine zufriedenstellende Stoffwechseleinstellung erreicht werden soll. Diese Leitlinien bilden die internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ab, die laut der VerfO des G-BA den Maßstab für	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Beurteilung des Zusatznutzens darstellen ([14] 5. Kapitel 3. Abschnitt § 18 (2) Satz 4-5). Die Grundlage zur Bestimmung von Glimepirid als ZVT bilden ebenfalls die Maßstäbe, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben ([14] 5. Kapitel 2. Abschnitt § 6 (2) Satz 1). Diese sind abgebildet in der vom G-BA veröffentlichten Recherche zur Bestimmung der ZVT nach §35a SGB V [15]. Die dort dargestellte Evidenz fußt auf den Zielwerten, die im folgenden Abschnitt erläutert werden. **1.2.1. Zielwerte für den Nüchternblutzucker in nationalen und internationalen Leitlinien** In Tabelle 2 sind die in der Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Empfehlung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) aufgeführten Zielblutzuckerwerte bei der Therapie von T2D zusammengefasst [16, 17]. Der in der Studie 1218.20 verwendete NBZ-Zielwert von 110 mg/dL (6 mmol/L) wurde zum Zeitpunkt der Planung und Initiierung der Studie von der Internationalen Diabetes Foundation (IDF) als Zielwert empfohlen [18]. Auch in den aktuellen Leitlinien der American Diabetes Association (ADA) & European Association for the Study of Diabetes (EASD) und der IDF werden für die Behandlung von Typ-2-	passt werden kann. Nüchtern Blutzuckerzielwerte um 130 mg/dl (EASD/ ADA) oder zwischen 100 – 125 mg/dl (NVL Konsultationsfassung 2012; abgerufen am 14. Januar 2013) sind als Orientierungsgröße angegeben. In der Konsultationsfassung der nationalen Versorgungsleitlinie wird dazu ergänzt: „Orientierend bedeutet in diesem Zusammenhang nicht, dass die entsprechenden Werte erreicht werden sollen, sondern nur, dass diese Werte den Patienten orientierend darüber informieren, welche Plasmaglukose-Zielkorridore im normnahen Bereich liegen. Genauere Zielwerte für Patienten, deren Plasmaglukose gemessen wird, sollen von individuellen Faktoren wie Komorbidität, Lebenserwartung, Hypoglykämieneigung, etc. abhängig gemacht werden und sind somit in Absprache mit dem behandelnden Arzt individuell festzulegen. In Abhängigkeit von Alter und Komorbidität können individuell vereinbarte Therapieziele deutlich darüber liegen.“ Ungeachtet dessen wurde die zielwertgerichtete Therapie nur im Glimepirid-Arm verfolgt, nicht aber im Linagliptin-Arm. Im Linagliptin-Arm waren keine Interventionen vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches liegen. Im Linagliptin-Arm wurde daher eine nicht intensive, nicht blutzuckerzielwertgesteuerte Therapiestrategie verfolgt. Erst bei Erreichen bedrohlich hoher Werte (>240 mg/dl) konnte eine Rescue-Medikation mit Pioglitazon in beiden Behandlungsarmen verabreicht werden.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diabetikern Blutzuckerzielwerte zwischen 70 und 130 mg/dL bzw. von 115 mg/dL angegeben [19, 20]. In der vom G-BA in seinen Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angeführten UKPD-Studie wurde in dem medikamentös behandelten Arm ein NBZ-Zielwert von 6 mmol/L angestrebt [21] und in der NICE-*guideline* ein Ziel-HbA1c-Wert von 6,5% [22], der mit einem NBZ von 6,1 mmol/L (110 mg/dL) erreicht werden kann [23]. Tabelle 2: Blutzuckerzielwerte aus Leitlinien deutscher Fachgesellschaften **Leitlinie** | **Therapieziel - Nüchternblutzucker** DDG-Praxisleitlinie | 90 bis 120 mg/dL (5,0 bis 6,7 mmol/L) AkdÄ-Leitlinie | 90 bis 120 mg/dL (5,0 bis 6,7 mmol/L) (Eine größere Darstellung dieser Tabelle findet sich im Anhang [5]) <u>Zwischenfazit:</u> Aus diesen Ausführungen ergibt sich, dass der von BI in der Studie 1218.20 gewählte NBZ-Zielwert im mittleren bis oberen Bereich der von relevanten nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlenen Zielwerte für den NBZ liegt, ab der bei Nichterreichen weitere Therapiemaßnahmen empfohlen werden. Dies widerlegt die Aussage des IQWiG, dass BI eine sehr intensive Therapie gewählt hat. Infolgedessen ist die in Abschnitt 1.4 detailliert beschriebene	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	höhere Hypoglykämierate im Glimepirid-Arm nicht auf das von BI verwendete Studiendesign, sondern auf das Gefahrenpotential der SH mit ihrem blutzuckerunabhängigen Wirkmechanismus zurückzuführen.	
S.31ff.	**1.3. Diskussion zum Vergleich von zwei unterschiedlichen Therapiestrategien: Therapiestrategie ohne konkreten Blutzuckerzielwert gegenüber einer blutzuckerzielwertgesteuerten Therapiestrategie** Basis der Nutzenbewertung ist die arzneimittelrechtliche Zulassung, die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Gesundheitsbehörden. Diese Vorgabe muss gleichermaßen für das zu bewertende Arzneimittel wie für die ZVT gelten. Damit sind für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V [14] Nachweise zu berücksichtigen, in denen sowohl das zu bewertende Arzneimittel als auch die ZVT entsprechend der jeweiligen Zulassung gegeben wurden. Dies schließt die Dosierung sowie die Art und Dauer der Anwendung mit ein. Insgesamt lässt sich feststellen, dass BI bei der Bewertung des Zusatznutzens von Trajenta® in der Zweifachtherapie sowohl der Festlegung des G-BA zur ZVT als auch der Verfahrensordnung des G-BA zum ausschließlichen Einschluss von Evidenz, welche die	Mit der zielwertgerichteten Therapie im Glimepirid-Arm zu Beginn der Studie wurde eine intensive antidiabetische Therapie verfolgt. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes im Glimepirid-Arm zu beobachten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Intervention sowie die ZVT gemäß Fachinformation untersucht, gefolgt ist. Ein weiterer Grund für die Eignung des Vergleichs der Behandlungen bei der Studie 1218.20 sind die bisher veröffentlichten Nutzenbewertungen nach §35a SGB V, welche ein breites Spektrum an betrachteten Vergleichstherapien zeigen. In mehreren Fällen waren die jeweils zu vergleichenden Therapien mit unterschiedlichen Anwendungsmodalitäten verknüpft. Beispielhaft seien hier folgende Vergleiche erwähnt: • Vergleich zwischen einer patientenindividuell optimierten Behandlung und einer Behandlung mit fester Behandlungsmodalität (Apixaban) [24]; • Vergleich zwischen Medikamenten mit unterschiedlichen Arten der Administrierung(z.B. Belatacept [oral vs. i.v.] [25], Vemurafenib [oral vs. i.v.] [26]); • Vergleich von Interventionen mit Dosierung ohne Blutspiegelbestimmung gegenüber einer Talspiegel-abhängigen Dosierung (Belatacept) [25]. Keine der aufgeführten Verknüpfungen zwischen Therapie bzw. Anwendungsmodalität führte zu einer Nichtberücksichtigung der Evidenz, was aus Sicht von BI/Lilly auch folgerichtig ist, da die Me-	Das Vorgehen in der Studie 1218.20, Linagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. in 4-wöchigen Schritten vorsichtig aufzudosieren, entspricht dem Zulassungsstatus von Glimepirid und der zum Zeitpunkt der Studie für Linagliptin angestrebten Zulassung. Daher wird die Studie 1218.20 für die Bewertung von Linagliptin berücksichtigt. Die Zweckmäßige Vergleichstherapie muss entsprechend den Anforderungen der Fachinformation angewendet werden. Dies wurde in den vom pharmazeutischen Unternehmer zitierten Nutzenbewertungen berücksichtigt.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dikamente gemäß der Fachinformation dosiert und gegeben wurden. Die Ansicht des IQWiG, dass die Studie 1218.20 für die Zusatznutzenbewertung in der Zweifachtherapie ungeeignet sei, ist auch insofern nicht nachvollziehbar, da in dem Methodenpapier (Version 4.0) des IQWiG steht „Die Beauftragung des Instituts zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch den G-BA erfolgt i. d. R. im Rahmen der Zulassung (Indikation, Dosierung, Gegenanzeigen, Begleitbehandlungen etc.) der zu untersuchenden Arzneimittel. Aus diesem Grund bezieht sich auch die Empfehlung des Instituts an den G-BA, die im Fazit des Berichts zur Nutzenbewertung formuliert wird, i. d. R. auf den Gebrauch der bewerteten Arzneimittel innerhalb der bestehenden Zulassung [27].“ Im Fall der erneuten Nutzenbewertung von Linagliptin (Zweifachtherapie) hat sich das IQWiG jedoch nicht an diese Vorgehensweise gehalten. Der Bericht des IQWiG ist darüber hinaus nicht in Einklang zu bringen mit der Entscheidung der Europäischen Kommission über die Zulassung von Trajenta®, an die alle Beteiligte der Zusatznutzenbewertung rechtlich gebunden sind. Die Aussage des IQWiG die Zulassungsstudie vergleiche letztlich Therapiestrategien und nicht Wirkstoffe führt im Ergebnis dazu, dass das IQWiG die Aussagekraft der Zulassungsstudie allgemein in Frage stellt. Neben anderen Studien war diese Studie Grundlage für die Zulassung von Trajen-	Das in § 35a SGB V von der Zulassungsprüfung nach dem Arzneimittelgesetz normierte abweichende Bewertungsprogramm und die darauf gründenden untergesetzlichen konkretisierenden Regelungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in der AM-NutzenV und dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA berechttigen nicht nur den G-BA, sondern auch das von ihm mit einer Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs.2 SGB V beauftragte Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eine für die spezifischen Anforderungen der Zulassungsprüfung angelegte und durchgeführte Studie darauf hin zu

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ta® durch die Europäische Kommission und ist in die Zulassung einschließlich der Fachinformation eingeflossen. Die Aussagekraft dieser Studie darf daher verfahrensrechtlich in der Nutzenbewertung nicht angezweifelt werden. <u>Fazit zu Studiendesign und -durchführung</u> Abschließend zu Abschnitt 1.1 – 1.3 ist festzustellen, dass die Studie 1218.20 für die Zusatznutzenbewertung in der Zweifachtherapie zu berücksichtigen ist, da 1. die Behandlung beider Therapiearme entsprechend der Zulassung erfolgte, 2. die Dosissteigerungen mit einer die Verblindung optimal wahrenden Form in beiden Behandlungsarmen erfolgten, 3. die Dosissteigerung von Glimepirid langsam erfolgte, um eine bestmögliche Adaptation und damit möglichst geringe Hypoglykämierate zu ermöglichen, 4. der für die Dosissteigerung angesetzte Zielblutzuckerwert im mittleren bis oberen Bereich der von nationalen und internationalen Leitlinien vorgegebenen NBZ-Zielwerte liegt und 5. die Dosissteigerung im ärztlichen Ermessen lag, mit dem ausdrücklichen Hinweis, diese auch nicht durchzuführen, wenn ein erhöhtes Hypoglykämierisiko bestehen könnte.	überprüfen und zu bewerten, ob sie den Anforderungen entspricht, die nach dem Regelungskontext des Versorgungsrechts der gesetzlichen Krankenversicherung an die Eignung für die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu stellen sind. Daraus folgt, dass die Bindungswirkung der arzneimittelgesetzlichen Zulassung dort endet, wo der Bewertungsauftrag des G-BA in dem durch § 35a SGB V definierten Bereich beginnt. Für einen fairen Vergleich der beiden Wirkstoffe wäre es mit den jeweiligen Fachinformationen vereinbar gewesen, den Zielwert für die Dosissteigerung im Glimepirid-Arm in der Titrationsphase höher anzusetzen (z.B. > 140 mg/dL) und auch im Linagliptin–Arm eine blutzuckersenkende Intervention bei Überschreiten dieses Zielwertes vorzusehen. Dass es nicht unüblich ist, Glimepirid in Studien auch mit höheren Zielwerten in der Titrationsphase einzusetzen, belegen z.B. Feinböck et al.: *Prospective multicentre trial comparing the efficacy of,*

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15	Dosisreduktionen waren ebenfalls erlaubt. **1.4. Zusätzliche, durch post-hoc-Analysen generierte Daten zu Hypoglykämien und nicht-tödlichen Schlaganfällen** Obwohl BI/Lilly in den vorhergehenden Abschnitten 1.1 bis 1.3 die IQWiG-Darstellung widerlegten, dass unterschiedliche Therapiestrategien in den beiden Behandlungsarmen verwendet worden seien, werden im folgenden Abschnitt zusätzlich ausgewertete Daten dargestellt, die zeigen, dass Hypoglykämien und nicht-tödliche Schlaganfälle nicht nur während der 16-wöchigen Titrationsphase mit der stärksten HbA1c-Absenkung auftreten, sondern über den gesamten Behandlungszeitraum und dass die Hypoglykämiehäufigkeit weitgehend unabhängig von der HbA1c-Senkung sind. **1.4.1 Hypoglykämien** **Standpunkt des IQWiG:** *Die Abbildung 3 des IQWiG in der Dossierbewertung zu Trajenta® zeigt, dass erstmalige Hypoglykämien gemäß der dargestellten Definition (Hypoglykämien höheren Schweregrades, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis [SUE] oder als anderes signifi-*	*and compliance with, glimepiride or acarbose treatment in patients with type 2 diabetes not controlled with diet alone. Diabetes Nutr Metab. 2003 Aug;16(4):214-21.* > 140 mg/dL, Korytkowsky et al.: *Glimepiride Improves Both First and Second Phases of Insulin Secretion in Type 2 Diabetes, Diabetes Care 25:1607–1611, 2002, >* 140 mg/dL.

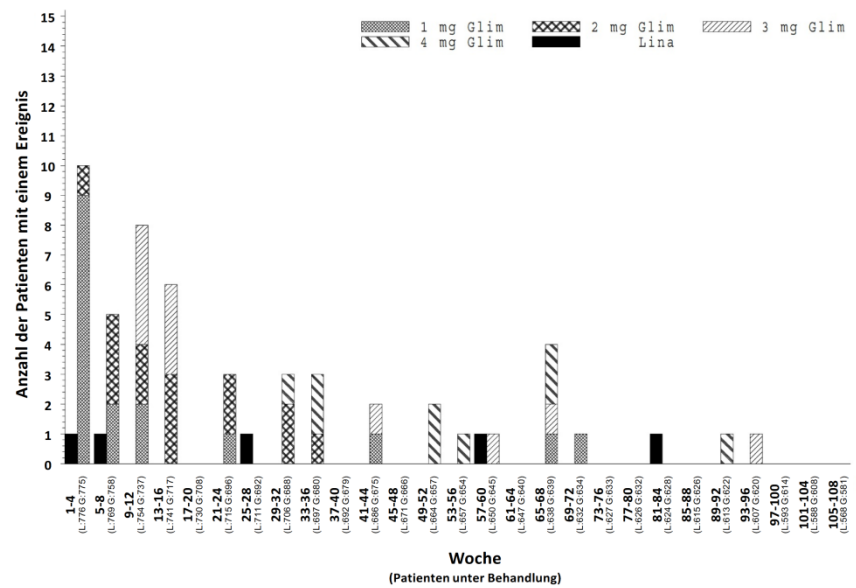
Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kantes unerwünschtes Ereignis [UE] nach ICH E3 klassifiziert wurden) insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie und deutlich häufiger unter Glimepirid auftraten. Nach dieser Phase wurden laut IQWiG bis zur Woche 52 nur noch vereinzelt erstmalige Hypoglykämien beobachtet, in der zweiten Studienhälfte traten solche Hypoglykämien gar nicht mehr auf. **Stellungnahme Boehringer Ingelheim/Lilly:** Aus Sicht von BI/Lilly zeigt die vom IQWiG dargestellte Abbildung 3 nur einen Teil der Informationen, die notwendig sind, um den Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien unter Glimepirid und Linagliptin vergleichend beurteilen zu können, da diese nur die erstmaligen Hypoglykämien darstellt. Erwartungsgemäß treten erstmalige Hypoglykämien am Anfang einer Therapie auf. Dies ist bei SH der Grund, warum zur Risikominimierung mit einer niedrigen Dosierung begonnen werden muss, die in Abhängigkeit vom Therapieerfolg titriert wird. Zur korrekten Darstellung der Sachlage ist es nach Ansicht von BI/Lilly notwendig, Hypoglykämien über den gesamten Zeitverlauf darzustellen, da jede Hypoglykämie das Patientenwohl gefährden kann. Eine Einschränkung auf eine erstmalig auftretende Hypoglykämie ist daher nicht nachvollziehbar. <u>Hypoglykämien in Abhängigkeit von der Dosierung im Verlauf der Studie</u>	Der pharmazeutische Unternehmer berichtet in seinem Dossier nur erstmalig auftretende Hypoglykämien, sodass das IQWiG keine andere Auswertung vornehmen konnte. Die Anzahl erstmalig auftretender Hypoglykämien entspricht dem Endpunkt „Anzahl Patienten mit einer oder mehr Hypoglykämien“, wie er in vielen Studien üblicherweise berichtet wird. Schwerwiegende symptomatische Hypoglykämien, die der Fremdhilfe bedurften, traten in der Studie nur selten auf (1 versus 12). Für Hypoglykämien höheren Schweregrades, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) oder als „anderes signifikantes unerwünschtes Ereignis (UE)“ nach ICH E3 (Leitlinie E3 der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) klassifiziert wurden, und auch Hypoglykämien erfassen, die als nicht schwerwiegend und nicht signifikant definiert waren, die jedoch zu einem Studienabbruch, einer Dosisreduktion der Intervention oder zu einer signifikanten Änderung der Begleittherapie führ-

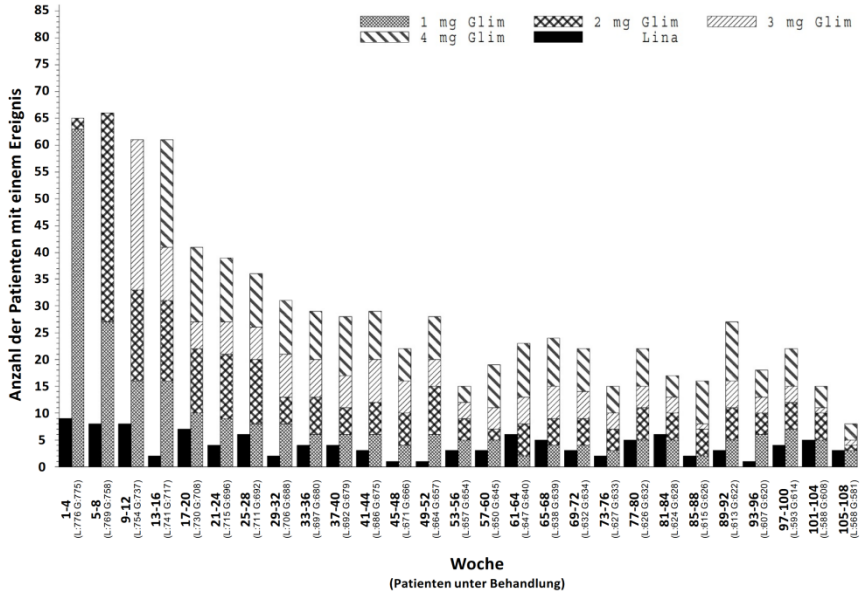
Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	BI/Lilly zeigen deshalb in Abbildung 1 die Daten aller Hypoglykämien, die als SUE oder nach der ICH E3-*Guidance* als „anderes signifikantes UE“ klassifiziert wurden, über den kompletten Studienzeitraum. Des Weiteren stellt Abbildung 2 die Daten aller symptomatischen Hypoglykämien dar, die vom IQWiG in der Dossierbewertung als patientenrelevant eingeschätzt worden sind. Die schwarzen bzw. gemusterten Säulen in Abbildung 1 und Abbildung 2 stellen die Hypoglykämiehäufigkeit bei den Patienten mit Linagliptin bzw. Glimepirid (mit zusätzlicher Unterteilung bzgl. der verwendeten Dosierung) im Studienverlauf dar. Ein Patient wurde dann in einem 4-Wochen Abschnitt gezählt, falls er mindestens eine relevante symptomatische Hypoglykämie in dem Zeitraum aufwies. Hatte er mehr als ein Ereignis innerhalb eines 4-Wochen-Abschnitts, wurde er für diesen Zeitraum nur einmal gewertet.	ten, hat das IQWiG eine Auswertung über den Zeitverlauf für die Gesamtstudie erstellt. Es zeigt sich, dass die meisten dieser Hypoglykämien unter Glimepirid in den ersten 16 Wochen auftreten (37 Hypoglykämien bis Woche 16 gegenüber 13 Hypoglykämien von Woche 17-104, Nutzenbewertung S.15). Die im Stellungnahmeverfahren nachgelieferte entsprechende Analyse des pU stellt die Anzahl Patienten mit einer oder mehr Hypoglykämien höheren Schweregrades bzw. Anzahl Patienten mit erstmaliger Hypoglykämie höheren Schweregrades in vierwöchigen Intervallen über den Studienverlauf dar (s. Abbildung 1). Sie soll daher zusätzlich Hypoglykämien erfassen, die bei einem Patienten wiederholt aufgetreten sind. Es zeigt sich ebenfalls eine Häufung von Hypoglykämien zu Studienbeginn. Allerdings ergeben sich nicht nachvollziehbare Inkonsistenzen gegenüber der Auswertung des IQWiG. So tritt in der Darstellung des pU unter Glimepirid insgesamt nur eine einzige Hypoglykämie höheren Schweregrades mehr auf; in den ersten 16 Wochen sind es sogar gegenüber der vermeintlich nicht ausreichenden Zählung des IQWiG 8 Hypoglykämien weniger. Insgesamt sind die post-hoc Auswertungen nicht geeignet, die Darstellung des IQWiG zu widerlegen. In der Studie sind sowohl schwere als auch nicht schwere Hypoglykämien im Linagliptin-Arm gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener aufgetreten. Schwere Hypoglykämien sind

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Abbildung 1: Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, die als SUE oder nach der ICH E3-*Guidance* als „andere signifikante UE“ klassifiziert wurde, über den Studienverlauf in 4-wöchigen Abständen, getrennt nach Art und Dosierung der Behandlung. Die Daten basieren auf *post-hoc*-Analysen des *treated set*. Glim / G = Glimepirid, Lina / L = Linagliptin (Eine größere Darstellung dieser Abbildung findet sich im Anhang [28])	grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen. Allerdings ist zu beachten, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Mit der zielwertgerichteten Therapie im Glimepirid-Arm zu Beginn der Studie wurde eine intensive antidiabetische Therapie verfolgt. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes im Glimepirid-Arm zu beobachten. Im Linagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im Linagliptin-Arm anfänglich eine Senkung der HbA1c-Werte ein. Diese war in Relation zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz der HbA1c-Werte war zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant und betrug am Ende der Studie in Woche 104 0,20 % (97,5 %-KI: 0,09-0,299). Es ist anzunehmen, dass die unterschiedlichen Therapiestrategien für Glimepirid und Linagliptin in der Anfangsphase der Studie im Glimepirid-Arm zu einer stärkeren Blutzuckersenkung und damit

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Abbildung 2: Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie über den Studienverlauf, in 4-wöchigen Abständen, getrennt nach Art und Dosierung der Behandlung. Die Daten basieren auf *post-hoc*-Analysen des *treated set*. Glim / G = Glimepirid, Lina / L = Linagliptin (Eine größere Darstellung dieser Abbildung findet sich im Anhang [28])	erhöhten Hypoglykämierisiko führten. Gestützt wird diese Annahme durch den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien, wie er vom IQWiG für Hypoglykämien höheren Schweregrades in der gesamten Studienpopulation dokumentiert wurde. Er korrespondiert mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Hypoglykämien höheren Schweregrades traten insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie und häufiger unter Glimepirid auf. Es ist es somit nicht auszuschließen, dass die unterschiedlichen Therapieeffekte durch die unterschiedlichen Therapiestrategien für die eingesetzten Wirkstoffe Glimepirid und Linagliptin induziert worden sind. Die Differenz der HbA1c-Werte war über den gesamten Studienverlauf zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant und

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In Abbildung 1 und Abbildung 2 ist zu erkennen, dass im Glimepirid-Arm im Vergleich zum Linagliptin-Arm auch nach Woche 16 deutlich höhere Zahlen von als SUE oder andere signifikante UE klassifizierten Hypoglykämien (Abbildung 1) und von symptomatischen Hypoglykämien (Abbildung 2) auftraten. Knapp 50% (bzw. 75%) der patientenrelevanten Hypoglykämien beider Kategorien (Abbildung 1 und Abbildung 2) traten in den ersten 16 Wochen unter einer Glimepirid-Dosierung von 1 mg (bzw. bis zu 2 mg) auf. Diese Beobachtung wird durch eine weitere Studie bestätigt, in der ebenfalls ca. 50% aller Hypoglykämien im Glimepirid-Arm während der Einnahme der 1 mg Dosis auftraten [29]. Es ist deshalb offensichtlich, dass das Auftreten von Hypoglykämien nicht auf die „einseitige“ zulassungsgemäße Dosistitration für Glimepirid zurückzuführen ist. Vielmehr ist das Auftreten der Hypoglykämien durch den Wirkmechanismus von Glimepirid bedingt, was sich darin zeigt, dass bei der anfänglichen Dosis gemäß Fachinformation von 1 mg bereits Hypoglykämien in großer Zahl auftraten. Zu berücksichtigen ist bei der Betrachtung von Abbildung 2, dass die Anzahl der sich in Behandlung befindenden Patienten mit der Zeit abnimmt, wodurch auch die mögliche Anzahl beobachtbarer Hypoglykämien sinkt. Desweiteren ist aus dem dort dargestellten zeitlichen Verlauf ersichtlich, dass zu jedem Zeitpunkt die Anzahl	betrug am Ende der Studie in Woche 104 0,20 % (97,5 %-KI: 0,09-0,299). Somit war die Blutzuckersenkung über den gesamten Studienverlauf und nicht nur zu Studienbeginn im Glimepirid-Arm ausgeprägter, so dass ein erhöhtes Hypoglykämierisiko anzunehmen ist, da das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie in der Linagliptin-Gruppe deutlich geringer ist als in der Glimepirid-Gruppe. Das IQWiG stellt in seinem Bericht die These auf, dass der zwischen den Behandlungsgruppen beobachtete Unterschied bzgl. der hypoglykämischen Ereignisse allein auf den ersten Studienzeitraum bis Woche 16 zurückzuführen sei. Die in Abbildung 1 und Abbildung 2 dargestellte Hypoglykämiehäufigkeit in den ersten 16 Wochen zeigt die Notwendigkeit, die Therapie mit einer geringen Glimepirid-Dosis zu beginnen, da bereits hier zahlreiche Hypoglykämien auftreten. Die vermehrten Hypoglykämien sind in der Studie 1218.20 nicht wegen, sondern trotz der Auftitrierung aufgetreten. Man kann bei einer Behandlung mit Glimepirid die Erhaltungsphase mit erhöhtem Hypoglykämierisiko nicht von der 16-wöchigen Anfangsphase mit Dosistitration und deutlich erhöhtem Risiko trennen. BI hat die beiden Behandlungsgruppen bzgl. der Anzahl von Patienten mit mindestens einem symptomatischen hypoglykämischen Ereignis verglichen. Hierbei wurden symptomatische hypoglykämische Ereignisse, welche in den ersten 16 Wochen auftraten, nicht berücksichtigt. Ebenso wie für den gesamten Studienzeitraum zeigt sich auch für den Zeitraum von Woche 17 bis 104 ein deutlicher Vorteil zugunsten von Linagliptin. Die Rate von Patienten mit mindestens einem symptomatischen hypoglykämischen Ereignis beträgt in der Linagliptin-Gruppe 3,7% und in der Glimepirid-Gruppe	Die Relevanz der Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten post-hoc Analyse werden in Frage gestellt, da anzunehmen ist, dass die unterschiedlichen Therapiestrategien für Glimepirid und Linagliptin in der Anfangsphase der Studie im Glimepirid-Arm zu einer stärkeren Blutzuckersenkung und damit erhöhten Hypoglykämierisiko führten. Entscheidend ist dabei nicht die relative Blutzuckersenkung ausgedrückt als HbA1c-Veränderung wie vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellt, sondern das tatsächlich erreichte Blutzuckerniveau zum Zeitpunkt der Bestimmung der Hypoglykämierate. Bei Einnahme einer blutzuckersenkenden Substanz ist das Hypoglykämierisiko bei niedrigem Blutzuckerniveau größer als bei höherem Blutzuckerniveau. So erhöht sich das Hypoglykämierisiko für Patienten mit HbA1c-Ausgangswerten um 6 % und einer geringen Absenkung um nur 0,2 % stärker als für Patienten mit HbA1c- Ausgangswerten um 9 % und einer größeren Absenkung um 1 %. Da die Blutzuckersenkung im Glimepirid-Arm aufgrund der niedrigen Zielwertvorgabe für die Dosissteigerung sehr viel stärker ausfiel als im Linagliptin-Arm, waren die Patienten im Glimepirid-Arm insbesondere zu Studienbeginn einem höheren Hypoglykämierisiko ausgesetzt als im Linagliptin-Arm. Obwohl es nach der Titrationsphase zu Studienbeginn zu einem Anstieg der HbA1c-Werte in beiden Studienarmen kam, blieb bis Studienende ein signifikanter Unterschied bestehen. Die blutzuckersenkende Wirksamkeit von Glimepirid war gemessen am HbA1c-Wert auch bei Studienende größer.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	20,8% (RR= 0,17, 95% KI: [0,12;0,26]). <u>Hypoglykämien in Abhängigkeit von der HbA1c-Senkung</u> Um die Frage zu beantworten, ob es einen Zusammenhang zwischen der HbA1c-Senkung (zu Woche 4, 8, 12, 16 und 104) und der Anzahl von Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie gibt, hat BI eine *post-hoc*-Analyse durchgeführt. Hierfür wurde die Studienpopulation anhand der Quartile der HbA1c-Senkung zu Woche 4, 8, 12, 16 und Woche 104 stratifiziert und der Prozentsatz von Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie innerhalb einer Behandlungsgruppe und auch zwischen den beiden Behandlungsgruppen verglichen (Tabelle 3 für Woche 16). Tabelle 3 zeigt für die HbA1c-Veränderung bis zur Woche 16 deutlich, dass insbesondere in der Glimepirid-Gruppe kein Trend dahingehend erkennbar ist, dass Patienten mit einer stärkeren HbA1c-Senkung ein höheres Hypoglykämierisiko aufweisen. Vergleicht man die Hypoglykämieraten zwischen den beiden Behandlungen, so ist die Rate in der Linagliptin-Gruppe deutlich geringer als die in der Glimepirid-Gruppe. Diese Aussagen treffen auch für die entsprechenden Auswertungen für die HbA1c-Veränderungen bis zur Woche 4, 8, 12 und 104 zu [30].	Gestützt wird diese Annahme durch den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien, wie er vom IQWiG für Hypoglykämien höheren Schweregrades in der gesamten Studienpopulation dokumentiert wurde. Er korrespondiert mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Hypoglykämien höheren Schweregrades traten insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie und häufiger unter Glimepirid auf. Auch die EMA stellt daher fest, dass bei einer geringeren blutzuckersenkenden Wirksamkeit von Linagliptin sein positiver Effekt auf die Hypoglykämierate überschätzt worden sein könnte.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tabelle 3: Absolute und relative Häufigkeit von Patienten mit mindestens einer symptomatischen Hypoglykämie in Abhängigkeit von der HbA1c-Senkungs-Quartile zu Woche 16 unter Linagliptin vs. Glimepirid (treated set). [30]	

HbA1c-Veränderung von Baseline zu Woche 104 in %	Linagliptin			Glimepirid			p-Wert*	Relatives Risiko	95% Konfidenz-intervall
	N	n	(%)	N	n	(%)			
≤ -1,00	146	13	(8,9)	268	71	(26,5)	<0,0001	0,34	(0,19;0,59)
> -1,00 bis ≤ -0,60	172	6	(3,5)	205	58	(28,3)	<0,0001	0,12	(0,05;0,28)
> -0,60 bis ≤ -0,20	210	14	(6,7)	161	68	(42,2)	<0,0001	0,16	(0,09;0,27)
> -0,20	236	8	(3,4)	121	35	(28,9)	<0,0001	0,12	(0,06;0,24)
Patienten ohne Wert	12	1	(8,3)	20	4	(20,0)	0,3789	0,42	(0,05;3,31)

*Berechnet nach dem Chi-Quadrat-Test

(Eine größere Darstellung dieser Tabelle findet sich im Anhang [5])

<u>Fazit</u>:

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass

1. Hypoglykämien nicht nur während der 16-wöchigen Titrationsphase mit der stärksten HbA1c-Absenkung auftreten, sondern über den gesamten Behandlungszeitraum,

2. zu jedem Zeitpunkt die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie in der Linagliptin-Gruppe deutlich ge-

In der Linagliptin-Gruppe traten zwar statistisch signifikant weniger nicht-tödliche Schlaganfälle auf (11 im Glimepirid-Arm versus 3 im Linagliptin-Arm, RR=0,27 [0,08;0,97]. Die klinische Relevanz kann vor dem Hintergrund der Planung dieses Endpunkts als Sicherheits-Endpunkt, der niedrigen Ereignisrate und der relativ kurzen Studiendauer und der fehlenden Nachbeobachtung von Studienabbrechern zur Beurteilung kardiovaskulärer Folgekomplikationen nicht abschließend bewertet werden.

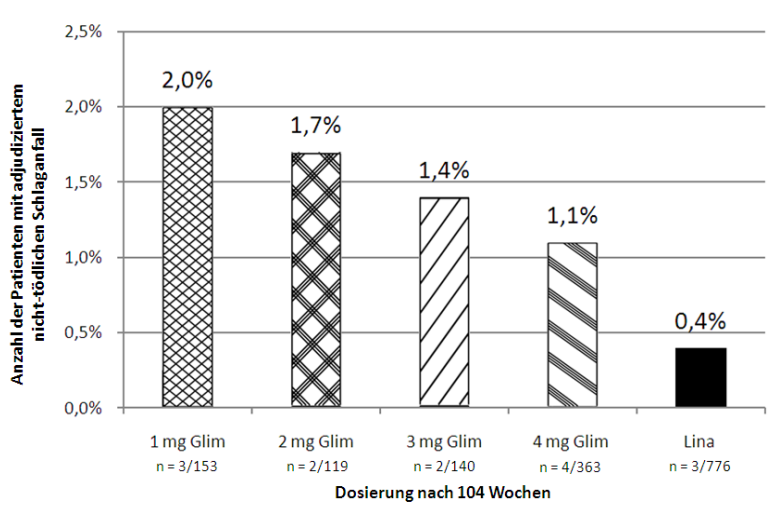
Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ringer ist als in der Glimepirid-Gruppe und 3. die Hypoglykämiehäufigkeit weitgehend unabhängig von der HbA1c-Absenkung ist.	
S.16ff.	**1.4.2 Nicht-tödliche Schlaganfälle** **Standpunkt des IQWiG:** *Die Abbildung 4 in der IQWiG-Dossierbewertung zeigt die Anzahl der zerebralen Ereignisse über den Verlauf der 1218.20-Studie. Das IQWiG folgert, dass der zeitliche Verlauf des Auftretens von zerebralen Ereignissen mit der Blutzuckersenkung korrespondiert.* **Stellungnahme Boehringer Ingelheim/Lilly:** In der Abbildung 4 des IQWiG-Berichts werden die zerebralen Ereignisse in der Glimepirid-Behandlungsgruppe dargestellt. Laut IQWiG treten diese Ereignisse vor allem in den ersten 16 Wochen auf. Aus Sicht von BI/Lilly sind gerade die nicht-tödlichen Schlaganfälle (tödliche Schlaganfälle traten nicht auf) aufgrund der häufig besonders einschneidenden Folgen für die Patienten besonders relevant. Diese wurden gemäß der FDA-*guideline* zur Erfassung kardiovaskulärer Ereignisse von einem unabhängigen *clinical event*	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	committee (CEC) beurteilt und bestätigt, was zu einer hohen Validität beiträgt. Nur diese bestätigten Ereignisse werden im Folgenden näher betrachtet. Um einen möglichen Zusammenhang mit der Dosierung zu erkennen, haben BI/Lilly die Anzahl der nicht-tödlichen Schlaganfälle im Rahmen einer *post-hoc*-Analyse ausgewertet und getrennt für jede Behandlungsgruppe nach der finalen Behandlungsdosis aufgetragen. Aus Abbildung 3 wird ersichtlich, dass für 104 Wochen mit 1 mg Glimepirid behandelte Patienten häufiger einen nicht-tödlichen Schlaganfall erlitten als die Patienten mit höheren Glimepiriddosen. Bei Patienten unter Linagliptin waren nicht-tödliche Schlaganfälle am seltensten.	Die Aussage des IQWiG, dass der zeitliche Verlauf des Auftretens schwerwiegender zerebraler Ereignisse in der Studie mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung korrespondiert wird durch die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten post-hoc Analysen nicht widerlegt. In der Linagliptin-Gruppe traten zwar statistisch signifikant weniger nicht-tödliche Schlaganfälle auf (11 im Glimepirid-Arm versus 3 im Linagliptin-Arm, RR=0,27 [0,08;0,97]. Die klinische Relevanz kann vor dem Hintergrund der Planung dieses Endpunkts als Sicherheits-Endpunkt, der niedrigen Ereignisrate und der relativ kurzen Studiendauer und der fehlenden Nachbeobachtung von Studienabbrechern zur Beurteilung kardiovaskulärer Folgekomplikationen nicht abschließend bewertet werden.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Abbildung 3**:** Anzahl der Patienten mit einem durch ein unabhängiges *clinical event committee* adjudizierten nicht-tödlichen Schlaganfall, unterteilt nach Behandlung und Dosierung innerhalb von 104 Behandlungswochen (Eine größere Darstellung dieser Abbildung findet sich im Anhang [28]) Insgesamt stehen 11 nicht-tödliche Schlaganfälle in der Glimepirid-Gruppe drei nicht-tödlichen Schlaganfällen in der Linagliptin-Gruppe gegenüber. Nur bei 3 der 11 Patienten, die in der Glimepirid-	Eine Auftitration mit Glimepirid kann in der ärztlichen Praxis mit höherer Zielwertvorgabe erfolgen. Zudem ist eine Therapieintensivierung mit Glimepirid bei Patienten mit HbA1C-Werten von 6,5 % - 7,5%, die einen nicht unerheblichen Anteil in der Studie ausmachten, in Frage zu stellen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gruppe einen nicht-tödlichen Schlaganfall erlitten, ging dem Ereignis eine Hypoglykämie voraus, die jedoch zwischen 4 und 60 Wochen vor dem Ereignis lag und damit nicht in einen zeitlichen Zusammenhang mit dem Schlaganfall gebracht werden kann. Vor dem Auftreten eines nicht-tödlichen Schlaganfalls betrug bei den 11 Glimepirid-Patienten der letzte gemessene HbA1c-Wert zwischen 6,0 und 8,5% (Median 7,2%) und der letzte gemessene NBZ-Wert zwischen 113 und 209 mg/dL (Median 157 mg/dL). Bei den 3 Linagliptin-Patienten lag der HbA1c-Wert zwischen 6,3 und 7,1% (Median 6,4%) und der NBZ zwischen 133 und 151 mg/dL (Median 137 mg/dL). <u>Fazit:</u> Anhand der Ergebnisse dieser *post-hoc*-Analysen können weder vorangegangene Hypoglykämien, der HbA1c-Wert, der NBZ vor dem Ereignis noch die Dosierung mit dem Auftreten von adjudizierten nicht-tödlichen Schlaganfällen in Zusammenhang gebracht werden. Abgesehen davon ist die medizinische Relevanz der IQWiG-Betrachtung fragwürdig. Selbst wenn die Schlaganfälle in den ersten 16 Wochen auftreten, handelt es sich ja um den Zeitraum einer nötigen Auftitrierung von Glimepirid, die in der ärztlichen Praxis in vergleichbarer Weise durchgeführt werden muss.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.11ff., S.31ff.	**2. Übereinstimmung der gesamten Studienpopulation 1218.20 mit der Zulassungspopulation** **Standpunkt des IQWiG:** *Das IQWiG sieht nicht die komplette Studienpopulation der eingeschlossenen Studie 1218.20 als zulassungskonforme Population an. Das IQWiG leitet aus dem Zulassungstext von Trajenta® ab, dass lediglich Patienten, die ausschließlich eine Metformin-Monotherapie als Vorbehandlung erhielten, als für die vorliegende Fragestellung relevant einzuschätzen seien. Der Zulassungstext zu Linagliptin in der Zweifachtherapie lautet gemäß Fachinformation:* *„Trajenta ist bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: […] in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.“[8]* *Aus dieser Formulierung schließt das IQWiG direkt, dass Patienten, die vor der Studie mit Metformin und einem weiteren OAD vorbehandelt waren, nicht für eine Behandlung mit Linagliptin in der Zweifachtherapie mit Metformin in Frage kommen. Dieser Interpretation der zugelassenen Indikation/Fachinformation vom IQWiG kann*	

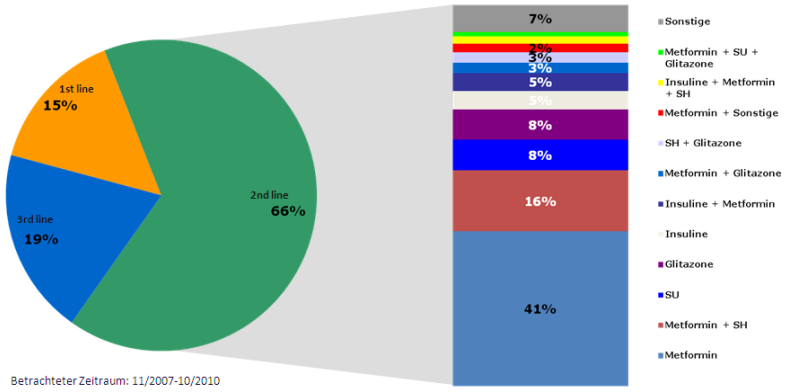
Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht gefolgt werden. **Stellungnahme Boehringer Ingelheim/Lilly:** Ausgangspunkt einer jeden Nutzenbewertung nach §35a SGB V ist mit Blick auf die Zulassung der Wortlaut der Fachinformation. Nach dem Status der Zulassung ist Trajenta® indiziert u.a. für die Kombinationstherapie mit Metformin. Die Zulassung unterscheidet dabei nicht, ob der Patient erstmals nach nicht mehr ausreichender Metformin-Monotherapie eine Kombination von Metformin + Trajenta® erhält oder ob er schon mit einer anderen Zweifachkombination behandelt wurde (Metformin + anderes OAD) und nach einer *wash-out*-Phase auf Metformin + Trajenta® umgestellt wird. Die Annahme, dass die Gruppe der mit Metformin und einem anderen OAD vorbehandelten Patienten von der Zulassung nicht erfasst sei, ist daher nicht zutreffend. Das BfArM als zuständige Bundesoberbehörde teilt diese Auffassung, dass die gesamte Studienpopulation der Studie 1218.20 durch die Zulassung von Trajenta® in der Zweifachtherapie abgedeckt ist [3]. Dies gilt unabhängig davon, ob diese Patienten eventuell in ihrer Vorgeschichte eine andere Diabetes-Therapie als eine Metformin-Monotherapie bekommen haben. Die vom IQWiG für eine reduzierte Studienpopulation durchgeführte Bewertung ist damit nicht zulässig.	Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat bestätigt, dass eine vorausgegangene Kombinationstherapie durch die Indikationsformulierung nicht ausgeschlossen ist. Abweichend vom IQWiG hat der G-BA daher eine Auswertung der gesamten Studienpopulation der mit dem Dossier vorgelegten Studie 1218.20 durchgeführt

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Doch auch wenn der nicht zutreffenden Interpretation der Zulassung von Linagliptin durch das IQWiG gefolgt würde, kann dieses Argument dennoch kein Grund zur Nichteignung der gesamten Patientenpopulation der Studie 1218.20 in der vorliegenden Fragestellung sein. Dies begründet sich wie folgt: Das *wash-out* ist eine allgemein akzeptierte und etablierte Methode, um durch die Vortherapie unbeeinflusste *baseline*-Werte aller Patienten einer Studie zu gewährleisten [2]. Da die Patienten der Studie 1218.20, die mit Metformin und einem weiteren OAD vorbehandelt wurden, eine solche 6-wöchige *wash-out*-Phase für ihr weiteres OAD durchlaufen mussten, bevor sie auf einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden, sind diese Patienten vergleichbar mit Patienten, die lediglich mit Metformin vorbehandelt wurden. Metformin wurde während der *wash-out*-Phase in unveränderter Dosis weiter eingenommen. Somit entspricht die komplette Population der Studie 1218.20 einer Population, die mit einer Metformin-Monotherapie unzureichend vorbehandelt ist. Des Weiteren ist die Anwendung von DPP-4-Inhibitoren auch gemäß Therapiehinweisen in jenen Fällen vorgesehen, in denen ein SH z.B. wegen Kontraindikationen und/oder Unverträglichkeiten nicht (mehr) gegeben werden kann. Die Voraussetzung kann in logischer Folge (für das Kriterium Unverträglichkeiten) allerdings nur gegeben sein, wenn ein Patient bereits mit SH vorbehandelt	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	worden ist [31-33]. Daten aus dem Versorgungsalltag von IMS (*Disease-Analyzer-Studie*) zeigen für den Zeitraum von November 2007 bis Oktober 2010, dass 21% der Patienten mit erstmaliger Verordnung eines DPP-4-Inhibitors in der oralen Zweifachtherapie zuvor bereits eine andere Zweifachtherapie hatten (Abbildung 4). 16% der Patienten waren mit Metformin und SH vortherapiert.  Abbildung 4: Vorbehandlung von Patienten, die auf eine Zweifachtherapie mit DPP-4-Inhibitoren umgestellt wurden. (Quelle: Disease-Analyzer-Studie von IMS) (Eine größere Darstellung dieser	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung findet sich im Anhang [28]) <u>Fazit:</u> Zusammenfassend ist festzuhalten, dass für die Bewertung des Zusatznutzens die gesamte Population der Studie 1218.20, entsprechend der Darstellung von BI im Modul 4 des Frühbewertungsdossiers, herangezogen werden muss, da 1. die Zulassung für Trajenta® in der Kombinationsbehandlung nicht danach unterscheidet ob ein Patient erstmals nach einer nicht ausreichenden Metformin-Monotherapie eine Kombination mit Trajenta® erhält oder ob er schon mit einer anderen Zweifachtherapie vorbehandelt wurde, wie das BfArM als für die Interpretation der Fachinformation zuständige Bundesoberbehörde bestätigt, 2. die in der Studie 1218.20 angewandte *wash-out*-Phase gewährleistet, von der Vortherapie unbeeinflusste baseline-Werte zu erhalten, und 3. Therapiehinweise und die Versorgungsrealität ein solches Vorgehen empfehlen und im praktischen Alltag zeigen.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 42ff.	**3. Nichtunterlegenheit von Linagliptin** **Standpunkt des IQWiG:** *Die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid wird seitens des IQWiG kritisch hinterfragt.* **Stellungnahme Boehringer Ingelheim/Lilly:** Die primären Endpunkte der Studie waren die HbA1c-Veränderung von *baseline* zu Woche 52 und Woche 104. Die primäre Hypothese der Studie war die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid hinsichtlich der HbA1c-Veränderung von *baseline* zu Woche 52 und Woche 104. Die primäre Analyse wurde - wie präspezifiziert - im *full analysis set* (FAS)	Die EMA führt im EPAR aus, dass die Nicht-Unterlegenheit bezüglich der HbA1c-Werte anhand des vorab festgesetzten Therapieunterschiedes (Grenze für Nicht-Unterlegenheit) von 0,35% zwischen den beiden Armen nachgewiesen sei. Die EMA kritisiert jedoch, dass die vorab gesetzte Nicht-Unterlegenheitsgrenze zu weit gewählt sei. Die klinische Relevanz des prospektiv festgelegten Nicht-Unterlegenheits-Kriteriums muss in diesem Zusammenhang kritisch hinterfragt werden. Die Messung eines Blutzucker-Werts zu einem festgesetzten Zeitpunkt (hier nach 2 Jahren) ist als weniger patientenrelevant anzusehen als die Betrachtung der Blutzuckersenkung

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	durchgeführt. Fehlende Werte wurden durch die Anwendung der LOCF-Methodik ersetzt. Für beide Endpunkte wurde zuerst ein Test auf Nicht-Unterlegenheit und im Anschluss ein Test auf Überlegenheit geplant und durchgeführt (hierarchisches Testen). Um die Konsistenz der Ergebnisse zwischen beiden Tests zu gewährleisten, wurde mit den Zulassungsbehörden abgesprochen, auch den Test auf Nicht-Unterlegenheit im FAS (LOCF) durchzuführen. Als Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde, entsprechend des in der FDA-*guideline* zur Arzneimittelentwicklung für Diabetes mellitus angegebenen Bereichs von 0,3%-0,4%, 0,35% gewählt [34]. Die Anzahl der Patienten und damit die statistische Power wurden für diese primäre Fragestellung ausgelegt. Die EMA favorisiert mittlerweile für die Nicht-Unterlegenheit engere Grenzen, bei denen der HbA1c-Wert zweier Therapien nicht mehr als 0,30% unterschiedlich sein sollte. Die primäre Analyse der HbA1c-Veränderung zu Woche 104 im FAS (LOCF), deren Ergebnisdarstellung in der Fachinformation von der EMA genehmigt wurde, ergibt eine durchschnittliche Therapiedifferenz von 0,20% (97,5%-Konfidenzintervall 0,09; 0,299). Dieses Ergebnis erfüllt sowohl die FDA- als auch die EMA-Anforderungen für die Nicht-Unterlegenheit.	während des gesamten Zeitraums von 2 Jahren. Über diesen Zeitraum senkt Glimepirid den HbA1c-Wert signifikant stärker als Linagliptin. Hinzu kommt, dass das blutzuckersenkende Potential von Glimepirid nicht voll ausgeschöpft werden konnte, da eine Dosiserhöhung nach der Titrationsphase (bis Woche 12) nicht erlaubt war. Im Linagliptin-Arm beendeten 5,8% der Patienten und im Glimepirid-Arm 1,9% der Patienten die Studie wegen fehlender Wirksamkeit. Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c (6,5%) am unteren Ende des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%. Daher erscheint fraglich, ob überhaupt für einen Teil der Patienten eine Therapieintensivierung angezeigt war. Bei Festlegung einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 0,35% (Grenze für das obere Konfidenzintervall) weist die Studie formal Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid hinsichtlich seiner HbA1c-Wert senkenden Wirkung in der FAS (LOCF) Population (0,20% (97.5% KI: 0,094; 0,299)) nach. Das Konfidenzintervall schließt die 0 aus, sodass ein signifikantes Ergebnis vorliegt, d.h. der Unterschied ist signifikant zugunsten Glimepirid. Der vorab hierarchisch geplante Überlegenheits-Nachweis für Linagliptin war aufgrund des signifikanten Unterschiedes zugunsten Glimepirid gescheitert. Die Analysen aller weiteren Endpunkte (wie

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Neben den Daten zu Woche 104 zeigt auch die präspezifizierte Nicht-Unterlegenheitsanalyse des co-primären Endpunkts nach Woche 52 die Nicht-Unterlegenheit für die FAS (LOCF)-Population (Tabelle 4). Nachrangig wurden jeweils vier Sensitivitäts-Analysen für beide primären Endpunkte durchgeführt, um die Konsistenz der Ergebnisse zu überprüfen. Bei der finalen Analyse der Veränderung bis Woche 104 konnte die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid in drei Analysesets bestätigt werden (FAS [*completers-observed cases*], PPS [*completers-observed cases*], FAS [LOCF-*rescue medication observed cases*]). Lediglich für das PPS (LOCF) konnte die Nicht-Unterlegenheit nur für die Grenze von 0,4% gezeigt werden, da die Anzahl der Protokollverletzungen nach 104 Wochen bereits eine Rate von 23% (Tabelle 15.1:2 in [6]) erreicht hatte. Die Interimanalyse zeigte, dass für die HbA1c-Veränderung bis zur Woche 52 für alle Analysesets eine Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin vs. Glimepirid vorhanden war (Tabelle 4). Tabelle 4: Nicht-Unterlegenheit von Trajenta® vs. Glimepirid zum Zeitpunkt der Interimanalyse (52 Wochen) und der finalen Analyse (104 Wochen) in verschiedenen Analysesets. **Analyse-set** | **Baseline zu Woche 52** | **Baseline zu Woche 104**	bsplw. Hypoglykämie, Gewicht) können daher statistisch betrachtet nur als explorativ angesehen werden. Zudem ist auch aus klinischer Sicht zu bezweifeln, dass der in dieser Studie beobachtete Unterschied der HbA1c-Wert Senkung, welcher über die gesamt Studiendauer zu beobachten war und bei Studienende 0,2% zugunsten Glimepirid betrug, irrelevant ist. Auch die EMA führt aus, dass die Nichtunterlegenheit von Linagliptin in dieser Studie nicht überzeugend belegt werden konnte. Sie hält die vordefinierte Nicht Unterlegenheitsgrenze von 0,35 % für unangemessen hoch. Weiterhin kritisiert sie, dass das Design der Studie nicht erlaubte die Dosierungsbreite von Glimepirid auszuschöpfen. Glimepirid konnte nur in den ersten 12 Wochen und nur bis zu einer maximalen Dosis von 4 mg aufdosiert werden (zugelassene Maximaldosis 6 mg). Nur ca. 50% der Studienteilnehmer erhielten die erlaubte maximale Dosis von 4mg. Nach der Titrationsphase konnte selbst bei deutlich erhöhten Nüchtern-Blutzuckerwerten bis zu 240 mg/dL keine weitere Aufdosierung erfolgen. Schließlich war der Anteil Patienten, bei denen eine Rescue-Medikation wegen eines zu hohen Blutzuckerspiegels erforderlich war oder die wegen zu geringer Wirksamkeit die Studie abbrechen mussten unter Linagliptin höher (24,7% Linagliptin vs 21,5%

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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

	MWD[1]	95% KI	97,5% KI	MWD[1]	95% KI	97,5% KI
FAS (LOCF)	0,22	0,14;0,30	0,13;0,31	0,20	0,11;0,29	0,09;0,299
PPS (LOCF)	0,24	0,16;0.32	0,15;0,33	0,28	0,18;0,39	0,17;0,40
FAS *completers* (*observed cases*)	0,15	0,07;0,22	0,06;0,23	0,11	0,03;0,20	0,02;0,21
PPS *completers* (*observed cases*)	0,18	0,11;0,26	0,10;0,27	0,17	0,08;0,27	0,07;0,28
FAS (LOCF-*observed cases* mit *rescue medication*)	0,18	0,10;0,25	0,09;0,26	0,17	0,09;0,26	0,08;0,27

[1] FAS = *full analysis set*, KI = Konfidenzintervall, LOCF = l*ast observation carried forward*, MWD = Mittelwertdifferenz (adjustiert für Ausgangs-HbA1c, Zahl vorheriger OAD und Behandlung), PPS = *per protocol set* (Eine größere Darstellung dieser Tabelle findet sich im Anhang [5])

Die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid wird zusätzlich durch die Responder-Analyse gestützt. Das Risiko am Ende der Studie einen HbA1c-Wert von weniger als 7,0% zu haben, ist mit Linagliptin um 0,13% geringer als mit Glimepirid. Dieser Un-

Glimepirid und 5,8% Linagliptin vs 1,9% Glimepirid).

Die EMA stellt daher fest, dass bei einer geringeren blutzuckersenkenden Wirksamkeit von Linagliptin sein positiver Effekt auf die Hypoglykämierate überschätzt worden sein könnte.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	terschied ist jedoch statistisch nicht signifikant (Linagliptin: 30,4% der Patienten; Glimepirid: 34,8% der Patienten; RR = 0,87 mit 95%-KI [0,75;1,01]). Die Ergebnisse des primären Endpunkts der Studie 1218.20 finden sich im Bericht des IQWiG nicht. Durch die Fokussierung auf einen frühen Zeitpunkt (16 Wochen) in der Langzeitbehandlung (104 Wochen) wird der Eindruck einer generellen Unterlegenheit von Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid hinsichtlich der HbA1c-Senkung erweckt. <u>Fazit:</u> Unter Beachtung der seitens der FDA (0,30%-0,40%) und der EMA (0,30%) akzeptierten Grenzen wurde die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid bewiesen. Dies gilt für die 1. primäre Analyse zu Woche 52 und Woche 104 2. vier Sensitivitätsanalysen zu Woche 52 3. drei Sensitivitätsanalysen zu Woche 104, wobei die vierte aufgrund einer hohen Anzahl an Protokollverletzern keine ausreichende Power mehr aufwies.	Das IQWiG hat den primären Endpunkt der Studie 1218.20 für die aus seiner Sicht zulassungskonform behandelte Population (nur mit einem OAD vorbehandelten Patienten) ausgewertet und berichtet für diese Population ein ähnliches Ergebnis s. S.18 Nutzenbewertung: 0,18 [0,08; 0,28] p < 0,001. Weiterhin zitiert es aus dem Dossier des pU auf Seite 5 Nutzenbewertung: Für Patienten mit einem HbA1c-Wert von 6,5 % oder mehr zum Studienbeginn ist die Chance (gemessen durch das OR) am Ende der Studie einen HbA1c-Wert von weniger als 6,5 % zu haben mit Linagliptin 0,69-mal kleiner als mit Glimepirid. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (Linagliptingruppe: 10,9 % der Patienten; Glimepiridgruppe: 14,7 % der Patienten; OR 95 %-KI: 0,69 [0,50; 0,95], p = 0,024). Ähnliches gilt für eine Senkung des HbA1c-Wertes um mindestens 0,5 Prozentpunkte zu Woche 104 (Linagliptingruppe: 26,2% der Patienten; Glimepiridgruppe: 33,5 % der Patienten; OR 95 %-KI: 0,70 [0,56; 0,88], p = 0,002).

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wie auch immer die verschiedenen Analysesets zur Nicht-Unterlegenheit in ihrer Relevanz interpretiert werden, in der vorliegenden Vergleichsstudie mit Glimepirid fällt die Nutzen-Risiko-Abwägung zu Gunsten von Linagliptin aus. Betrachtet man im Vergleich die Rate der auftretenden Hypoglykämien, kardiovaskulären Ereignisse (MACE), insbesondere nicht-tödliche Schlaganfälle, sowie die Gewichtszunahme bei Glimepirid, ist die Überlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid eindeutig.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4ff. S. 6ff.	**4. Zusatznutzen in der Mono- und Dreifachtherapie** **Standpunkt des IQWiG:** *Die vom pU für die Mono- und Dreifachtherapie genannten placebokontrollierten Studien 1218.50 und 1218.18 lassen keine Aussage zum Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber den ZVT zu. Ins-*	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gesamt lagen daher keine Studien vor, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Mono- oder Dreifachtherapie mit Linagliptin geeignet wären. **Stellungnahme Boehringer Ingelheim/Lilly:** Alle derzeit verfügbaren Therapeutika sind aufgrund ihrer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften nur für ein bestimmtes Patientenkollektiv geeignet und können nicht bei allen Patienten uneingeschränkt eingesetzt werden. Im klinischen Versorgungsalltag gibt es immer noch Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder Vorerkrankungen (z. B. Leber- und Niereninsuffizienz) nicht adäquat und den Therapiezielen gemäß behandelt werden können. Zusätzliche Therapieoptionen sind daher für eine qualitätsgesicherte Behandlung des T2D im Praxisalltag notwendig. Vorhandene Evidenz aus den Zulassungsstudien sollte auch in den Fällen verwendet und nicht verworfen werden, in denen keine direkten Vergleiche zur vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vorliegen und adjustierte indirekte Vergleiche aufgrund der vorhandenen Studienlage zum Scheitern verurteilt sind, da diese die zum Zeitpunkt der Zulassung beste verfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie darstellen. Dies gilt umso mehr, wenn für bestimmte Patienten nach wie vor eine therapeutische	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lücke im Versorgungsalltag existiert. <u>Monotherapie</u> BI hat in der Zulassungsstudie 1218.50 den Nutzen von Linagliptin gegenüber Placebo gezeigt und diesen im Dossier dargestellt. Nachdem keine Studie von Linagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT SH verfügbar ist, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um die Möglichkeit für einen indirekten Vergleich zu prüfen. Dabei konnten jedoch keine geeigneten Studien mit SH gefunden werden. Infolgedessen, dass keine für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien vorlagen, hat BI die Zusatznutzenbewertung unter Berücksichtigung der derzeitig verfügbaren OAD, anhand der besten verfügbaren Evidenz und des Versorgungsalltags getroffen. Die dabei maßgeblichen Punkte sind nachfolgend beschrieben. Werden die im deutschen Markt verfügbaren Therapiealternativen betrachtet, kann festgehalten werden, dass Glinide generell von der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV mit der folgenden Ausnahme ausgeschlossen sind: „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“ [35]. Ähnlich verhält es sich mit Glitazonen, die bis auf begründete Einzelfälle ebenfalls aus der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der	Für Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist, und die mit einer Linagliptin-Monotherapie behandelt werden, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt. Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Monotherapie mit Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	GKV ausgeschlossen sind [36]. Alpha-Glucosidase-Hemmer sind zugelassen und auch verordnungsfähig, allerdings widerspricht dieses Therapieprinzip dem vorherrschenden Therapieverhalten in Deutschland. So sind laut Arzneimittelverordnungsreport 2012 die Verordnungszahlen zwischen 2000 und 2011 kontinuierlich von 54 Mio. DDD auf 8,9 Mio. DDD zurückgegangen [37]. Dies ist möglicherweise auf die die Lebensqualität der Patienten stark beeinflussenden gastrointestinalen Nebenwirkungen wie etwa Übelkeit, Völlegefühl oder Blähungen zurückzuführen [38]. Dies belegt, dass Alpha-Glucosidase-Hemmer sich in der praktischen Anwendung nicht bewährt haben. Die DPP-4-Inhibitoren Sitagliptin, Vildagliptin und Linagliptin sind für die eingeschränkte Monotherapie bei Patienten, die nicht für die Metformin-Therapie geeignet sind, zugelassen [8, 39, 40]. Sitagliptin wird zu 87% und Vildagliptin zu 85% renal eliminiert, weshalb bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen eine Dosisanpassung erforderlich ist [39, 41]. Im Gegensatz dazu kann Linagliptin bei Nierenfunktionsstörungen uneingeschränkt ohne Dosisanpassung angewendet werden [42-44], da Linagliptin nur zu etwa 5% über die Niere und weitgehend unverändert über Galle und Darm ausgeschieden wird [8]. Hinsichtlich der Verwendung von Sitagliptin bei schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Daten vor, Vildagliptin sollte bei schwerer Leberfunktionsstörung nicht eingenommen werden [39, 40]. Unter den DPP-4-Inhibitoren ist daher allein Linagliptin für	

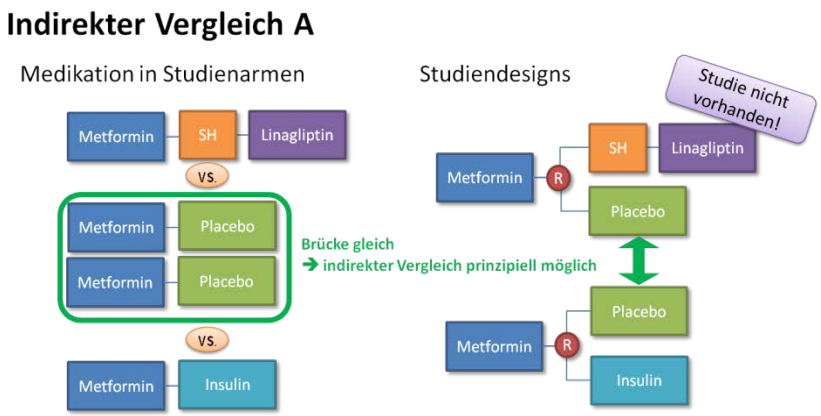
Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Anwendung bei schwerer Leberfunktionsstörung zugelassen [8]. Die EMA stellt in ihrem *assessment report* fest, dass Linagliptin in der pivotalen Monotherapie-Studie 1218.16 relevante Blutzuckersenkung erzielte. In einer unterstützenden Studie (1218.50) bei für Metformin-ungeeigneten Patienten (meist wegen gastrointestinaler Unverträglichkeit) wurden vergleichbare Effekte erzielt. Die EMA zieht in ihrer Bewertung zudem die Ergebnisse einer speziellen Studie (1218.43) mit schwer niereninsuffizienten Patienten hinzu und kommt zu dem Schluss, dass Linagliptin eine relevante Therapieoption in der Monotherapie darstellt, wenn Metformin kontraindiziert ist. Die EMA genehmigte die Indikation für T2D-Patienten, für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist [45]. Für Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörungen wäre auch eine Therapie mit der ZVT SH nicht angezeigt [9, 46, 47]. Insofern ergibt sich für die Gruppe von Patienten, welche nicht mit der ZVT sowie darüber hinaus mit keinem anderen Therapeutikum behandelt werden können ein Alleinstellungsmerkmal von Linagliptin in der Monotherapie. Aus einem solchen Alleinstellungsmerkmal für spezielle Patientengruppen ergibt sich auch, dass Vergleichsstudien mit einem aktiven Komparator nicht möglich sind. Damit hat Linagliptin als DPP-4-Inhibitor in der Monotherapie eine	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. Nach der Fachinformation und dem Beurteilungsbericht der EMA wurde Linagliptin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Der Gebrauch bei schwerer Leberfunktionsstörung wird in der Fachinformation zwar nicht ausdrücklich ausgeschlossen, kann jedoch auf Basis nicht vorhandener Studiendaten für diese Patientengruppe nicht als Alleinstellungsmerkmal beansprucht werden. FI Trajenta: 4.2 *Leberfunktionsstörungen:*

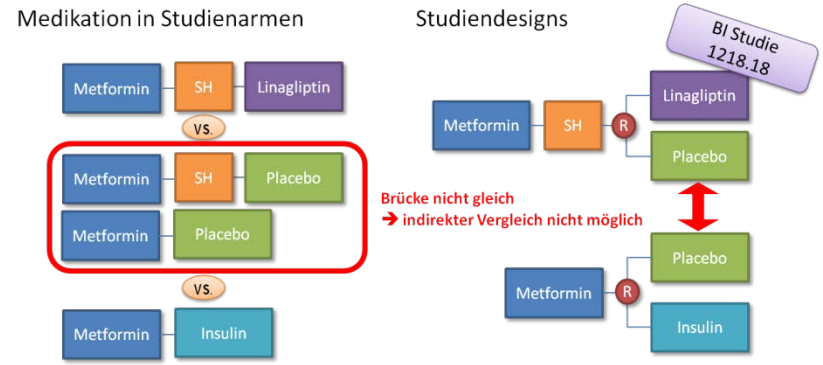
Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bedeutung für Patienten, die mit Metformin und SH nicht behandelt werden können. Aufgrund der Tatsache, dass Linagliptin eine bedeutende therapeutische Option darstellt, wird ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen von Linagliptin in der Monotherapie postuliert. <u>Dreifachtherapie</u> In der Dreifachtherapie soll Linagliptin in Kombination mit Metformin und SH, gemäß G-BA-Festlegung, gegen Humaninsulin in Kombination mit Metformin verglichen werden. Für die Dreifachtherapie liegt eine placebo-kontrollierte Studie vor (1218.18, Linagliptin+Metformin+SH vs. Placebo+Metformin+SH), welche Linagliptin im entsprechenden Anwendungsgebiet untersucht. Eine bibliografische Literaturrecherche und eine Studienregistersuche ergaben keine Studien, welche Linagliptin in der Dreifachtherapie mit der ZVT direkt vergleichen. Ein direkter Vergleich von Linagliptin in der Dreifachtherapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Humaninsulin in Kombination mit Metformin, ist somit nicht möglich. Für einen indirekten Vergleich mit Studie 1218.18 wäre eine Vergleichsstudie nötig, die Humaninsulin in Kombination mit Metformin gegen Placebo in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff vergleicht. Da eine solche Studie nicht vorliegt, ist die Durchführung	*Pharmakokinetische Studien weisen darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich ist. Klinische Erfahrungen bei diesen Patienten liegen jedoch nicht vor.* Im wissenschaftlichen Beurteilungsbericht der EMA zu Linagliptin findet sich die Aussage: The number of patients with hepatic impairment being treated with linagliptin was too low to yield any relevant information in a subgroup analysis. Its use cannot be recommended (s.80 EPAR).

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eines indirekten Vergleichs mit Studie 1218.18 aus methodologischen Gründen nicht möglich (siehe Abbildung 5 und Abbildung 6).  Abbildung 5: Darstellung notwendiger Studiendesigns für einen indirekten Vergleich der oralen Dreifachtherapie mit der dualen Metformin+Humaninsulin -Therapie über eine Placebo-Brücke. SH=Sulfonylharnstoff, R = Randomisierung (Eine größere Darstellung dieser Abbildung findet sich im Anhang [28])	Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Linagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff behandelt werden, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt. Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Dreifachkombinationstherapie aus Linagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Indirekter Vergleich B  Abbildung 6: Das vorhandene Studiendesign ermöglicht wegen ungleicher Brücke keinen indirekten Vergleich der oralen Dreifachtherapie mit der dualen Metformin+Humaninsulin-Therapie, R = Randomisierung (Eine größere Darstellung dieser Abbildung findet sich im Anhang [28]) Aus Vollständigkeitsgründen wurden dennoch eine bibliografische Literaturrecherche und eine Studienregistersuche für Humaninsulin+Metformin durchgeführt. Diese zeigen, dass es keine Studien gibt, die für einen indirekten Vergleich mit Linagliptin in der Dreifachtherapie infrage gekommen wären. Somit kann weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich zur Be-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wertung des Zusatznutzens von Linagliptin in der Dreifachtherapie herangezogen werden. Der dennoch vorliegende nicht-quantifizierbare Zusatznutzen von Linagliptin in der Dreifachtherapie resultiert vielmehr aus dem dringenden therapeutischen Bedarf für bestimmte Patientengruppen. Eine Dreifachtherapie kommt für Patienten in Betracht, die aufgrund einer nicht ausreichenden Blutzuckereinstellung unter der Zweifachtherapie einer Therapieeskalation bedürfen. Allerdings können die in Kombination mit Metformin+SH zugelassenen Antidiabetika in Deutschland aufgrund von Therapiehinweisen bzw. Verordnungseinschränkungen (Exenatide bzw. Glitazone) [36, 48] oder aufgrund beträchtlicher Nebenwirkungen und daraus resultierender mangelnder Therapietreue (Alpha-Glucosidase-Hemmer) nicht uneingeschränkt eingesetzt werden. [10, 37, 38, 49] Somit bleibt diesen Patienten nur noch die Dreifachtherapie mit DPP-4-Inhibitoren wie Linagliptin oder eine Umstellung auf eine Insulintherapie. Die Patienten, die mit OAD behandelt werden, aber für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist befinden sich im Therapiekontinuum des T2D noch in einem früheren Stadium der Erkrankung. Zudem ist das Hypoglykämierisiko bei einer Insulintherapie erhöht [50-52].	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 kom-

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Vermeidung von Hypoglykämien ist eines der obersten Therapieziele in der Diabetes-Therapie [10, 17]. Ein besonderes Hypoglykämie-Risiko besteht bei älteren Patienten [53], Patienten mit Nierenfunktionsstörung [54], mit diabetischen autonomen Polyneuropathien [55] und bei längerer Diabetesdauer [55]. Hypoglykämien stellen für ältere und kardial vorbelastete Patienten, die schon lange an T2D erkrankt sind, ein entscheidendes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse dar und begünstigen darüber hinaus die Entwicklung einer Demenz [53, 56]. Des Weiteren können Hypoglykämien zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen und unter Umständen sogar die Ausübung eines Berufes beeinträchtigen [51, 57]. Berufskraftfahrer und in der Personenbeförderung tätige Diabetiker sowie Berufsgruppen, die bei der Arbeit unter starkem Zeitdruck stehen, bei denen eine regelmäßige Nahrungsaufnahme nicht möglich ist oder eine Fremdgefährdung vorliegt, können unter Umständen ihren Beruf nicht mehr ausüben, wenn sie auf	menden Gliptinen fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. Die AkdÄ, die DDG, die CDA[13] sowie die ADA / EASD[14] empfehlen keine oralen Dreifachtherapien oder empfehlen diese nicht bevorzugt vor Beginn einer Insulintherapie. In der Leitlinie der DDG heißt es auf S. 53: „Die Kombination von drei OADs sollte nur in besonderen Situationen angewendet werden (z. B. Notwendigkeit der Vermeidung einer Insulintherapie aus berufsbedingten Gründen).“ 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 gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Mehrere

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

14 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al., Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm fort he 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

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine Insulintherapie umgestellt werden [57, 58]. Daher stellt Linagliptin für Patienten, für die eine Insulintherapie (noch) nicht angezeigt ist oder eine Fremd-oder Eigengefährdung durch das hohe insulinbedingte Hypoglykämierisiko besteht oder es durch das Auftreten von Hypoglykämien zu einer erheblichen Einschränkung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität kommen kann, eine bedeutende Therapieoption ohne weiteres Hypoglykämierisiko dar. <u>Fazit:</u> Aufgrund der vorstehend dargelegten Gründe sind BI/Lilly der Ansicht, dass auch wenn der Zusatznutzen nicht - wie primär im Prozess vorgesehen - durch einen direkten oder indirekten Vergleich nachgewiesen werden konnte, dennoch bedingt durch den dringend benötigten therapeutischen Bedarf ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für ausgewiesene Patientengruppen existiert.	Alternativen bestehen nicht. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.
S.4ff.	**5. Weitere Aspekte** **5.1 Transparenzgebot hinsichtlich der externen Gutachter** **Standpunkt des IQWiG:** *Im Rahmen der Linagliptin-Nutzenbewertung hat das IQWiG nach*	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eigenen Angaben einen medizinisch-fachlichen Berater und einen Patientenvertreter eingebunden. **Stellungnahme Boehringer Ingelheim/Lilly:** Welche Fragen genau gestellt wurden und welche Antworten genau gegeben wurden, lässt sich dem Gutachten des IQWiG jedoch nicht entnehmen. Es wird nur eine Kurzbewertung zur Verfügung gestellt. Dies genügt einem rechtsstaatlichen, transparenten Verwaltungsverfahren nicht. 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. 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.	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.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.1ff.	**5.2 Erstbewertung des stellungnehmenden Experten und der Patientenvertreter wurde erneut herangezogen** **Stellungnahme Boehringer Ingelheim/Lilly:** Auf Seite 1 des Berichts 144 zur erneuten Nutzenbewertung von Linagliptin nach § 35a Absatz 5b SGB V gibt das IQWiG an, die Bewertung von Linagliptin durch externe Sachverständige und Patienten/Patientenorganisationen zu nachfolgend aufgelisteten Themengebieten anhand der Informationen aus dem Bewertungsprozess von Linagliptin im Jahre 2011 herangezogen zu haben. Die im Rahmen des Prozesses zur Nutzenbewertung vorgesehene Bewertung medizinisch-fachlicher Fragen durch einen externen medizinischen Sachverständigen [59] wurde im Rahmen der Neubewertung von Linagliptin nicht erneut durchgeführt, vielmehr wurden die im Rahmen der Erstbewertung erhobenen Angaben nochmals verwendet. Nach Ansicht von BI/Lilly ist dieses Vorgehen nicht korrekt. Der aktuelle Stand der folgenden Themenbereiche muss als Teil der Gesamtbewertung zum Zusatznutzen durch einen medizinischen Fachexperten dargestellt werden: 1. Krankheitsbild 2. Krankheitsfolgen	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3. Therapieziele 4. Patienten im deutschen Versorgungsalltag 5. Therapieoptionen 6. Therapeutischer Bedarf 7. Stand der medizinischen Praxis Nachdem sich in diesen Bereichen im letzten Jahr Änderungen ergeben haben können, wäre aus Sicht von BI die Einholung eines aktuellen Experten- und Patientenvertretergutachtens geboten gewesen.	
S. 40ff.	**5.3 Häufigkeit von Pankreatitis und akutem Nierenversagen** **Standpunkt des IQWiG:** *Das IQWiG übt Kritik hinsichtlich der Einbeziehung spezifischer Nebenwirkungen in die Bewertung, kann die Auswahl nicht nachvollziehen und stuft renale Ereignisse und Pankreatitis als relevante Nebenwirkungen ein.* **Stellungnahme Boehringer Ingelheim/Lilly:** Zu den im Prüfplan vorab spezifizierten signifikanten unerwünschten Begleiterscheinungen gehörten Nierenerkrankungen sowie *post-hoc* auch Pankreatitis. Bei 0,1% der mit Linagliptin und 0,3% der mit Glimepirid behandelten Patienten wurde ein akutes Nierenversagen berichtet. Pankreatitis wurde in einem Fall (0,1%) unter	Langzeitdaten für Linagliptin zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. In anderen Studien wurde eine erhöhte Rate von Pankreatitis gefunden. Die EMA hat im September 2012 eine Änderung der Pro-

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Linagliptin als nicht studienmedikationsbedingt berichtet.	duktinformation für Trajenta verfügt, in der auf das erhöhte Risiko hingewiesen wird[15]. (EMEA/H/C/002110/II/0004/G) Auch die US-Zulassungsbehörde FDA hat im selben Monat einen entsprechenden Hinweis verfügt.[16]
	6. Gesamtfazit In dieser Stellungnahme wird detailliert dargestellt, dass die Behandlung in der für die Zusatznutzenbewertung von Linagliptin in der Zweifachtherapie verwendeten Studie in beiden Studienarmen zulassungs- und leitlinienkonform sowie nach Standards wissenschaftlicher Kriterien erfolgte. Damit erfüllt sie zweifelsfrei die Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA und ist für die Zusatznut-	

15 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002110/WC500135743.pdf

16 FDA (2012) Tradjenta (linagliptin) Highlights of the Prescribing Information. Revised 9/2012

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zenbewertung in der Zweifachtherapie heranzuziehen. Mit zusätzlichen Datenanalysen wird der Kritikpunkt des IQWiG widerlegt, wonach die erheblich größere Zahl von Hypoglykämien im Glimepirid-Arm durch die anfänglich stärkere HbA1c-Senkung bedingt seien. Denn der zeitliche Verlauf der Hypoglykämiehäufigkeit sowie die HbA1c-Unabhängigkeit der Hypoglykämien zeigen, dass die wesentlich größere Zahl von Hypoglykämien im Glimepirid-Arm nicht bedingt durch die HbA1c-Senkung ist, sondern substanzbedingt ist, was auf den Blutzucker-unabhängigen Wirkmechanismus von Glimepirid zurückzuführen ist. Die in der Glimepirid-Gruppe deutlich höhere Rate an nicht-tödlichen Schlaganfällen steht nicht im Zusammenhang mit vorangegangenen Hypoglykämien, HbA1c, NBZ vor dem Ereignis oder der Glimepirid-Dosierung. Das Ergebnis eines signifikant reduzierten Risikos für nicht-tödliche Schlaganfälle mit Linagliptin gegenüber Glimepirid bleibt uneingeschränkt bestehen. In Hinblick auf die Nicht-Unterlegenheit bzgl. der Wirksamkeit (Senkung des HbA1c) von Linagliptin vs. Glimepirid werden prädefinierte statistische Analysesets für die beiden coprimären Endpunkte zu Woche 52 und Woche 104 dargestellt. Dabei belegt die primäre, präspezifizierte Analyse, die von den Sensitivitäts-Analysen gestützt wird, eine Nicht-Unterlegenheit von Linag-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	liptin. Der IQWiG-Standpunkt, dass lediglich ca. 70% der Gesamtpopulation die Zweifachtherapie gemäß Zulassung erhielten, ist nicht haltbar. In den Therapiehinweisen des G-BA wird die Möglichkeit des Wechsels von einer Zweifachtherapie zu einer anderen, mit DPP-4-Inhibitor beschrieben. Zudem bestätigte das BfArM auf Anfrage, dass die Behandlung von Patienten, die mit einem OAD zusätzlich zu Metformin vorbehandelt wurden, zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns der zugelassenen Indikation entsprechen muss. Somit ist die gesamte Studienpopulation für die Zusatznutzenbewertung heranzuziehen, wie dies von Boehringer Ingelheim/Lilly im Dossier ausgeführt wurde. Weiterhin wird von Boehringer Ingelheim/Lilly die Versorgungssituation und der Therapiebedarf dargelegt, woraus hervorgeht, dass Linagliptin sowohl in der Mono- als auch in der Dreifachtherapie dringend zu füllende Therapielücken schließt, wie sie z.B. für Patienten mit schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung (Monotherapie) oder einer (noch nicht) angezeigten Insulintherapie (Dreifachtherapie) existieren. Aufgrund dieser Sachlage weist Linagliptin in der Zweifachtherapie	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf und in der Mono- und Dreifachtherapie einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	

Literaturverzeichnis

[1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Linagliptin – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. 2012. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-136/2012-11-29_A12-11_Linagliptin_Erneute%20Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20Absatz%205b%20SGB%20V.pdf (abgerufen am: 18.12.2012).

[2] European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. 2012. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf (abgerufen am: 20.12.2012).

[3] Beinlich P. Position des BfArM zur Zulassung von Linagliptin bei Patienten, die zusätzlich zu Metformin mit anderen oralen Antidiabetika vorbehandelt wurden. 2012.

[4] Clinicaltrials.gov. CAROLINA: Cardiovascular outcome study of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes. 2012. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424 (abgerufen am: 20.12.2012).

[5] Boehringer Ingelheim. Anhang Stellungnahme: Tabellen. 2012.

[6] Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Protocol 1218.20. Revision 2. Document Number: U07-2014. Data on file. 2012.

[7] Deeks ED. Linagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2012 Sep 10;72(13):1793-824.

[8] Boehringer Ingelheim. Fachinformation Trajenta. 2012. Verfügbar unter: http://www.fachinfo.de/ (abgerufen am: 20.12.2012).

[9] Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation Amaryl. 2011. Verfügbar unter: http://www.fachinfo.de (abgerufen am: 20.12.2012).

[10] Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie. 2009;4:32-64.

[11] European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. 2002. Verfügbar unter: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003262.pdf (abgerufen am: 20.12.2012).

[12] Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 1998 Apr;55(4):563-84.

[13] Draeger E. Clinical profile of glimepiride. Diabetes Res Clin Pract. 1995 Aug;28 Suppl:S139-46.

[14] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 06.12.2012). 2008. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-654/VerfO_2012-10-18.pdf (abgerufen am: 20.12.2012).

[15] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf (abgerufen am: 20.12.2012).

[16] Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, et al. Behandlung des Diabetes mellitus Typ2. In: Supplement: Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Aktualisierte Version 2011. Diabetologie. 2011;6 Supplement 2,:S131-6.

[17] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. 2009. Verfügbar unter: http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf (abgerufen am: 20.12.2012).

[18] IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. 2005. Verfügbar unter: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf (abgerufen am: 18.12.2012).

[19] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia 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 Jan;52(1):17-30.

[20] IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. 2012. Verfügbar unter: http://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20Guideline%20for%20Type%202%20Diabetes.pdf (abgerufen am: 19.12.2012).

[21] 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). Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.

[22] National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. 2009. Verfügbar unter: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44318/44318.pdf (abgerufen am: 18.12.2012).

[23] Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2012-09-01-D-035 Linagliptin. 2012. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-37/Informationen%20zur%20zVT_Lingaliptin_5b.pdf (abgerufen am: 18.12.2012).

[24] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apixaban - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-72/2011-06-15-D-009_Apixaban_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf (abgerufen am: 20.12.2012).

[25] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Belatacept - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-91/2012-07-15-D-011_Belatacept_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf (abgerufen am: 20.12.2012).

[26] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-117/2012-03-15-D-029_Vemurafenib_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf (abgerufen am: 20.12.2012).

[27] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 4.0 vom 23. September 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf (abgerufen am: 20.12.2012).

[28] Boehringer Ingelheim. Anhang Stellungnahme: Abbildungen. 2012.

[29] Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, Guerci B, Simo R, Basson BR, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2012 Jun 16;379(9833):2270-8.

[30] Boehringer Ingelheim. Post-hoc analysis for Trial No. 1218.20. Proportion of patients with symptomatic hypoglycaemia events including RR and 95% confidence intervals − TS Subgroup by categorised HbA1c change from baseline. Data on file. 2012.

[31] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin vom 10. April 2008. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-655/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_BAnz.pdf (abgerufen am: 20.12.2012).

[32] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin vom 18. Dezember 2008. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin_BAnz.pdf (abgerufen am: 20.12.2012).

[33] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1509/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine_TrG.pdf (abgerufen am: 20.12.2012).

[34] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes mellitus: Developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. Draft Guidance. 2008. Verfügbar unter: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071624.pdf (abgerufen am: 20.12.2012).

[35] 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. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1260/2010-06-17_AM-RL3_Glinide_TrG.pdf (abgerufen am: 20.12.2012).

[36] 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. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_BAnz.pdf (abgerufen am: 20.12.2012).

[37] Freichel M, Mengel K. Antidiabetika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). Arzneiverordnungsreport 2012. Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. S. 351-78.

[38] 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;22(6):960-4.

[39] Novartis Pharma. Fachinformation Galvus. 2012. Verfügbar unter: http://www.fachinfo.de (abgerufen am: 20.12.2012).

[40] Merck Sharp & Dohme. Fachinformation Januvia. 2012. Verfügbar unter: http://www.fachinfo.de (abgerufen am: 20.12.2012).

[41] AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Onglyza. 2011. Verfügbar unter: http://www.fachinfo.de (abgerufen am: 20.12.2012).

[42] Gräfe-Mody U, Friedrich C, Port A, Ring A, Retlich S, Heise T, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. Diab Obes Met. 2011(13):939-46.

[43] Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.43. Document number: U11-3170-01. Data on file. 2012.

[44] Blech S, Ludwig-Schwellinger E, Gräfe-Mody EU, Withopf B, Wagner K. The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans. Drug Metab Dispos. 2010;38(4):667-78.

[45] European Medicines Agency. Assessment report Trajenta (linagliptin) (23 June 2011). 2011. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002110/WC500115748.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).

[46] AbZ-Pharma. Fachinformation Glimepirid AbZ. 2009. Verfügbar unter: http://www.fachinfo.de (abgerufen am: 20.12.2012).

[47] STADApharm. Fachinformation Glibenclamid STADA. 2010. Verfügbar unter: http://www.fachinfo.de (abgerufen am: 20.12.2012).

[48] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide Vom 19. Juni 2008/16. Oktober 2008. 2008. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-736/2008-10-16-AMR4-Exenatide_BAnz.pdf (abgerufen am: 31.10.2012).

[49] AbZ-Pharma. Fachinformation Acarbose AbZ. 2010. Verfügbar unter: http://www.fachinfo.de (abgerufen am: 20.12.2012).

[50] Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. Diabetes Care. 2005;28(12):2948-61.

[51] Barnett AH, Cradock S, Fisher M, Hall G, Hughes E, Middleton A. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. Int J Clin Pract. 2010;64(8):1121-9.

[52] Tschöpe D, Bramlage P, Binz C, Krekler M, Plate T, Deeg E, et al. Antidiabetic pharmacotherapy and anamnestic hypoglycemia in a large cohort of type 2 diabetic patients - an analysis of the DiaRegis registry. Cardivasc Diabetol. 2011;10(66).

[53] 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;301(15):1565-72.

[54] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung. (1. Auflage 2010). 2011. Verfügbar unter: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL-DM2-Nephro-lang-ddg-1.3-111121.pdf (abgerufen am: 20.12.2012).

[55] 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;52(1):42-5.

[56] Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. Diabetes Care. 2011 May;34 Suppl 2:S132-7.

[57] Bundesanstalt für Straßenwesen, Gräcmann N, Albrecht M. Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung (Stand: November). 2009. Verfügbar unter: http://www.bast.de/cln_033/nn_42254/DE/Publikationen/Berichte/unterreihe-m/2011-2010/m115-2010.html (abgerufen am: 20.12.2012).

[58] Rinnert K. Leitfaden für Betriebsärzte zu Diabetes und Beruf. 2011. Verfügbar unter: http://www.dguv.de/inhalt/praevention/bes_praevgr/arbeitsmedizin/documents/leit_betriebs_diabetis.pdf (abgerufen am: 20.12.2012).

[59] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Beteiligung an der frühen Nutzenbewertung. 2012. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/index.1157.html?random=66f6fb (abgerufen am: 19.12.2012).

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	21. Dezember 2012
Stellungnahme zu	Linagliptin, Nr. 144, A12-11, Version 1.0, 29.11.2012
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Diabetes mellitus Typ 2 stellt weltweit eine rasch zunehmende Erkrankung dar, welche über die Zunahme der Morbidität und Mortalität der betroffenen Populationen auch ein gesundheitspolitisches Problem darstellt. In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen weltweit (1). Somit sind erfolgreiche Präventions- und Behandlungskonzepte unabdingbar, was auch in den Therapieempfehlungen und -leitlinien sichtbar und aktuell durch die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) unterstrichen wird (2). Die Klasse der Dipeptidyl-peptidase-4-Inhibitoren erweitert seit wenigen Jahren die Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ 2 (3). Der Wirkstoff Linagliptin aus dieser Klasse wurde jetzt erneut einer Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V zugeführt und der Zusatznutzen im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom IQWiG bewertet – nachdem eine initiale Bewertung keinen Beleg für einen Zusatznutzen ergab, da der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine Studien vorgelegt hatte, welche die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie einbezog, sondern nur Vergleiche zu dem Wirkstoff Sitagliptin (4). In dieser erneuten Nutzenbewertung werden vom pU wieder keine relevanten Studien vorgelegt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung, Seite 4	**Zweckmäßige Vergleichstherapie** Der Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie soll laut G-BA bewertet werden: Stufe 1: in der Monotherapie im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen (Glimepirid, Glibenclamid), Stufe 2: in der Zweifachtherapie mit Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen (Glimepirid, Glibenclamid) plus Metformin und Stufe 3: in der Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (SH) im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin. Unter den Sulfonylharnstoffen gibt es nur für Glibenclamid (5) und Gliclacid (6) randomisierte Studien mit patientenrelevanten Endpunkten. Außerdem besteht der Hinweis, dass die Kombination von Metformin mit einem SH die kardiovaskuläre Mortalität erhöht (7;8). Diese	Zweckmäßige Vergleichstherapie: Zugelassenes Anwendungsgebiet von Linagliptin gemäß Fachinformation[17] (Stand Oktober 2011): 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 Blutzuckerkon-

17 Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kombination wird deshalb in der aktualisierten Fassung der NVL Diabetes nicht mehr empfohlen (2). Aus diesen Gründen kann die AkdÄ der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zustimmen, sondern empfiehlt folgende Vergleichstherapie: Stufe 1: Glibenclamid oder Gliclacid Stufe 2: Metformin und Insulin Stufe 3: Metformin und Insulin Diese Einschätzungen entsprechen auch der Position der DEGAM und der AkdÄ in dem gerade zur Diskussion stehenden Entwurf für die Aktualisierung der NVL Diabetes (2).	trolle 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 <u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:</u> 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen: Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwedungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. <u>a) Monotherapie</u> *Zweckmäßige Vergleichstherapie:* *Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)* Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO: Sulfonylharnstoffe sind für die Monotherapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Zulassungen in der Monotherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika sowie für Insulin. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. 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 Thera-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		piehinweis 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 Wahl[18, 19]. Für Sulfonylharnstoff und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[20]. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre

18 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.

19 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.

20 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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. Sowohl Glibenclamid als auch Glimepirid unterliegen einem Festbetrag und werden beide als wirtschaftliche Therapie eingestuft.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		b) <u>Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin</u> *Zweckmäßige Vergleichstherapie:* *Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin* Begründung: Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika sowie für Insulin. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. Siehe Ausführungen zur Monotherapie unter a) 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 feh-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		len bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. Sowohl Glibenclamid als auch Glimepirid unterliegen einem Festbetrag und werden beide als wirtschaftliche Therapie eingestuft. c) Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin *Zweckmäßige Vergleichstherapie:* *Metformin + Humaninsulin* *(Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)* Begründung: Metformin und Humaninsulin sind für die Kombinationstherapie

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. Siehe Ausführungen zur Monotherapie unter a) 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 gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Mehrere Alternativen bestehen nicht. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßi-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ge Vergleichstherapie. Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.
IQWiG Dossierbewertung, Seite 5	**<u>Bewertung der einzigen für einen Zusatznutzen potentiell relevanten Studie für die Zweifachtherapie</u>** **<u>Studiendesign und Endpunkte</u>** Die einzige potentiell relevante direkt vergleichende Studie wurde für die Zweifachtherapie vorgelegt. Es wurde Linagliptin plus Metformin mit Glimepirid plus Metformin verglichen. Es handelte sich um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie mit einer Gesamtdauer von 104 Wochen und als primärem Endpunkt die Senkung des HbA1c (9). Durch ein „Non-inferiority“-Studiendesign kann kein Zusatznutzen belegt werden.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Um einen klinisch relevanten Zusatznutzen nachzuweisen, müssen zudem patientenrelevante Endpunkte untersucht werden. Der HbA1c-Wert, der primäre Endpunkt in der genannten Studie, ist jedoch kein patientenrelevanter Endpunkt, sondern nur ein in seiner Aussagekraft umstrittener Surrogatparameter (10). Zudem orientierte sich die Dosierung der oralen Antidiabetika in dieser Studie am HbA1c-Wert. Um eine Überlegenheit nachzuweisen, wäre somit eine Studie mit klassischem „Superiority"-Design unter Verwendung patientenrelevanter Primärendpunkte notwendig gewesen. **<u>Sicherheit</u>** Kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Glimepirid wurden als Sicherheitsendpunkt, nicht aber als primärer Endpunkt untersucht. Dabei wurde keine Unterlegenheit gegenüber der Referenzsubstanz gefunden. Es werden verminderte kardiovaskuläre Ereignisse unter Linagliptin versus Glimepirid aufgeführt. Die Relevanz dieser Daten ist jedoch aufgrund des Studiendesigns und der kurzen Studiendauer fraglich. **<u>Nicht-Unterlegenheitsgrenze</u>** Für den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit wurde für die Änderung	Der G-BA hat diesen Kommentar berücksichtigt. Langzeitdaten für Linagliptin zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Die EMA führt im EPAR aus, dass die Nicht-Unterlegenheit be-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der HbA1c-Werte von Baseline-Erhebung bis Ende der Studie eine Differenz zwischen den Gruppen von bis zu 0,35 % als tolerabel, also als klinisch irrelevant definiert. In Anbetracht der tatsächlich beobachteten Änderungen der mittleren HbA1c-Werte von Beginn bis Ende der Studie in den beiden Behandlungsgruppen (0,21 % unter Linagliptin und 0,41 % unter Glimepirid) ist diese Nichtunterlegenheits-Schwelle großzügig gewählt. Dies ist umso verwunderlicher, da die im Vergleich zu SH und anderen Antidiabetika geringeren Effekte der Gliptine auf den Zuckerstoffwechsel bekannt sind (3;11) **<u>Ein- und Ausschlusskriterien</u>** Zu den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie müssen kritische Anmerkungen gemacht werden. Bei vorangegangener Metformin-Monotherapie musste der HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 10 % liegen, bei Vortherapie mit Metformin und einem weiteren oralen Antidiabetikum zwischen 6 % und 9 % – und dann nach sechs Wochen Wash-out auch noch zwischen 6,5 % und 10 %. Aktuelle Leitlinien (2;12) sehen für HbA1c als Zielkorridor Werte zwischen 6,5 % und 7,5 % vor (der ggf. noch individuell adaptiert werden soll). Der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c liegt in dieser Studie somit am unteren Ende des laut Leitli-	züglich der HbA1c-Werte anhand des vorab festgesetzten Therapieunterschiedes (Grenze für Nicht-Unterlegenheit) von 0,35% zwischen den beiden Armen nachgewiesen sei. Die EMA kritisiert jedoch, dass die vorab gesetzte Nicht-Unterlegenheitsgrenze zu weit gewählt sei. Die klinische Relevanz des prospektiv festgelegten Nicht-Unterlegenheits-Kriteriums muss in diesem Zusammenhang kritisch hinterfragt werden. Die Messung eines Blutzucker-Werts zu einem festgesetzten Zeitpunkt (hier nach 2 Jahren) ist als weniger patientenrelevant anzusehen als die Betrachtung der Blutzuckersenkung während des gesamten Zeitraums von 2 Jahren. Über diesen Zeitraum senkt Glimepirid den HbA1c-Wert signifikant stärker als Linagliptin. Hinzu kommt, dass das blutzuckersenkende Potential von Glimepirid nicht voll ausgeschöpft werden konnte, da eine Dosiserhöhung nach der Titrationsphase (bis Woche 12) nicht erlaubt war. Im Linagliptin-Arm beendeten 5,8% der Patienten und im Glimepirid-Arm 1,9% der Patienten die Studie wegen fehlender Wirksamkeit. Der G-BA hat die Anmerkungen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie berücksichtigt. Der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c (6,5%) lag am unteren Ende des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%. Daher erscheint fraglich, ob überhaupt für einen Teil der Patienten eine Therapieintensivierung angezeigt war.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nien anzustrebenden Zielkorridors. Dies bedeutet, dass für einen erheblichen Anteil der Patienten keine Indikation für eine Therapieintensivierung bestanden hätte: 23 % (Linagliptin-Arm) bzw. 21 % (Glimepirid-Arm) der Patienten wiesen einen HbA1c-Wert unter 7 % auf. Bei diesen HbA1c-Werten regelhaft eine Therapieintensivierung vorzunehmen, entspricht nicht den Leitlinien und bedeutet eine Übertherapie der Studienpatienten: Am Ende der Studiendauer erreichten unter Linagliptin bzw. Glimepirid 30 % bzw. 35 % der Patienten HbA1c-Werte unter 7 % und 12 % bzw. 16 % sogar HbA1c-Werte unter 6,5 %. Die NICE-Leitlinie 2011 spricht sich klar gegen die Absenkung des HbA1c-Wertes unter 6,5 % aus (12). **<u>Unterschiedliche Therapiestrategien</u>** Die Studie vergleicht somit zwei unterschiedliche Wirkstoffe, jeweils in Kombination mit Metformin, zugleich aber auch zwei unterschiedliche Therapiestrategien, da nur in einem Arm eine Dosisanpassung anhand der Nüchternblutzuckerwerte erfolgte. Linagliptin wurde in fester Dosierung und Glimepirid mit zielwertorientierter Dosistitrierung verordnet. Die Gabe von Glimepirid verfolgte somit eine Strategie, die nicht in der Zulassung beschrieben ist: Laut Fachinformation ist zwar eine einschleichende Dosierung indiziert, jedoch keine Dosisadaptation in fester Kopplung an Ziel-	Das Vorgehen in der Studie 1218.20, Linagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. in 4-wöchigen Schritten vorsichtig aufzudosieren, entspricht dem Zulassungsstatus von Glimepirid und der zum Zeitpunkt der Studie für Linagliptin angestrebten Zulassung. Daher wird die Studie 1218.20 für die Bewertung von Linagliptin berücksichtigt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werte für HbA1c oder Blutzucker (BZ): „…. bei unzureichender Stoff-wechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der Blutzuckerwerte schrittweise… erhöht werden..." (13). Dementsprechend wurde Linagliptin in dieser Studie nicht nur mit einem anderen Wirkstoff, sondern auch mit einer anderen Therapiestrategie verglichen. Die Möglichkeit der vergleichenden Bewertung von Linagliptin und Glimepirid wird dadurch – neben den bereits geschilderten methodischen Mängeln der Studie – erheblich eingeschränkt. Aus klinischer Sicht ist es nachvollziehbar, die Dosis insulinotroper Substanzen wie SH – und auch Insulin – an Blutzucker- oder HbA1c-Werte anzupassen, um Hypoglykämien zu vermeiden. So wurden viele, aber nicht alle, Vergleichsstudien „Gliptin versus SH" mit variablen SH-Dosierungen und fixer Gliptin-Dosierung durchgeführt (14). Als methodischer Ausweg wäre (unter langsamer steigender Dosierung) die Festlegung auf eine feste SH-Dosierung als Zielvorgabe denkbar. Ein solches Design wurde beispielsweise in einem Vergleich von Vildagliptin mit Glimepirid gewählt (15). Die Anpassung der Dosierung von Glimepirid im Abstand von vier Wochen, um den Nüchtern-BZ von < 110 mg/dl zu erreichen, erfolgte in dieser Studie ausgesprochen rasch. In der NVL Diabetes 2012 und der NICE-Leitlinie 2011 werden HbA1c-Werte und Kontrollintervalle von zwei bis sechs Monaten für die Blutzuckereinstellung mit oralen Antidiabetika empfohlen (2;12). Die zügige Absen-	Der G-BA hat die Kommentare der AkdÄ zu unterschiedlichen Therapiestragien und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens berücksichtigt (s. S. 68 ff.)

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abb. 3, Abb. 4, IQWiG Dossierbewertung S. 15 und 16	kung der BZ-Werte im Glimepirid-Arm setzt die Patienten einem systematischen Hypoglykämie-Risiko aus. Somit ist der Vergleich mit Linagliptin nicht als fair anzusehen, zumal die Gefahr von Hypoglykämien unter SH vor allem bei rascher Dosiserhöhung bekannt ist. Häufigere Hypoglykämien im Glimepirid-Arm waren so zu erwarten, insbesondere in den ersten drei bis vier Monaten. In der Publikation werden Hypoglykämie-unabhängige Insulte erwähnt (S. 481: „… non-fatal strokes … without any relation to a hypoglycemic event.") (9). Diese verwundern, da eine Korrelation des Auftretens ischämischer Ereignisse mit Hypoglykämie-Episoden zu erwarten gewesen wäre. Nach der Dossierbewertung durch das IQWiG, dem weitere, nicht publizierte Informationen zur Verfügung standen, traten die Hypoglykämien unter Glimepirid tatsächlich vorwiegend in den ersten vier Monaten auf. Genau in den ersten vier Monaten kam es auch zu einer Häufung schwerwiegender zerebro-vaskulärer Ereignisse unter Glimepirid im Vergleich zu Linagliptin, in den folgenden Monaten dagegen nicht mehr. Dies unterstützt die Vermutung, dass die vermehrten Hypoglykämien (Abb. 3, IQWiG Dossierbewertung S. 15) und zerebrovaskulären Ereignisse (Abb. 4, IQWiG Dossierbewertung S. 16) unter Glimepirid vorwiegend Folge der gewählten Therapiestrategie – rasche Blutzuckerabsenkung durch Dosiserhöhung von Glimepirid – waren. Es fehlen Angaben, ob es in der Studie Routinen gab für eine Do-	Für Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist, und die mit einer Linagliptin-Monotherapie behandelt werden, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt. Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Monotherapie mit Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Für Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie bestehend aus Linagliptin plus Metformin behandelt werden, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Linagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff behandelt werden, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sisreduktion von Glimepirid, um wiederkehrende Hypoglykämien zu vermeiden. Mehrere große randomisierte kontrollierte Studien haben ergeben, dass eine intensivierte Therapie keinen Vorteil bezüglich des kardiovaskulären Risikos bringt, sondern im Gegenteil die Mortalität erhöhen kann (16). **Rescue-Medikation** Auch die Rescue-Medikation mit Pioglitazon ist zu kritisieren, da es sich hierbei um eine weniger validierte Therapie mit erheblichem Nebenwirkungspotential handelt (17). **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** Monotherapie Für die Monotherapie mit Linagliptin hat der pU keine relevanten Vergleichsstudien vorgelegt. Kombinationstherapie mit Metformin Das Design der oben ausführlich kommentierten Studie weist an mehreren Stellen Merkmale auf, die es unmöglich machen, aus den Daten der Studie Informationen zum möglichen Zusatznutzen von Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid (jeweils in Kombination	Metformin und Sulfonylharnstoffen zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt. Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Dreifachkombinationstherapie aus Linagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit Metformin) zu gewinnen. <u>Dreifachtherapie mit Metformin und SH</u> Für die Dreifachtherapie Linagliptin mit Metformin und SH hat der pU keine relevanten Vergleichsstudien vorgelegt.	
IQWiG Dossierbewertung, Seite 6	**<u>Fazit</u>** Die AkdÄ schließt sich der Bewertung durch das IQWiG bezüglich des Zusatznutzens von Linagliptin in der Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an: Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin.	

Literaturverzeichnis

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2011; 378: 31-40.

2. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Strukturierte Schulungsprogramme. Langfassung. Konsulationsfassung: http://diabetes.versorgungsleitlinien.de/. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Konsulationsfassung Version 1.0, 29. August 2012. Zuletzt geprüft: 13. Dezember 2012.

3. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; 344: e1369.

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB v: https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF. Köln, Auftrag: A11-19, Version 1.0, Stand: 28.12.2011; IQWiG-Berichte - Nr. 111. Zuletzt geprüft: 13. Dezember 2012.

5. 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: 837-853.

6. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al.: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-2572.

7. 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: 854-865.

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: 1672-1678.

9. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T et al.: 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2012; 380: 475-483.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag: A05-07, Version: 1.0; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 87. Stand: 6. Juni 2011.

11. Scheen AJ: A review of gliptins in 2011. Expert Opin Pharmacother 2012; 13: 81-99.

12. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Type 2 diabetes -The management of type 2 diabetes: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf. NICE, clinical guideline 87, London, Mai 2009. Zuletzt geprüft: 13. Dezember 2012.

13. TEVA GmbH: Fachinformation Glimepirid-Teva 1 mg/- 2 mg/- 3 mg/- 4 mg Tabletten. Stand: September 2011.

14. Scheen AJ, Paquot N: Gliptin versus a sulphonylurea as add-on to metformin. Lancet 2012; 380: 450-452.

15. Matthews DR, Dejager S, Ahren B et al.: Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. Diabetes Obes Metab 2010; 12: 780-789.

16. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al.: Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. N Engl J Med 2011; 364: 818-828.

17. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al.: Medical management of hyperglycaemia 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: 17-30.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft

Datum	12. Dezember 2012
Stellungnahme zu	Linagliptin
Stellungnahme von	Deutsche Diabetes Gesellschaft

Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung von Linagliptin zu dem Ergebnis, dass es in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 für die Monotherapie, Zweifachtherapie mit Metformin oder Dreifachtherapie "keinen Beleg für einen Zusatznutzen" gibt.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) teilt diese Einschätzung nicht.

Die DDG hält es nach der gegenwärtigen Datenlage für gesichert, dass Hypoglykämien, eine schwere, potentiell tödliche Komplikation, unter DPP4-Inhibitoren erheblich seltener auftreten als unter Sulfonylharnstoffen. Dieser Unterschied ist ein substanzieller Zusatznutzen für den Patienten mit Typ 2 Diabetes und darf nicht ignoriert werden. Der Einsatz von DPP-4 Inhibitoren ist für viele Patienten zur sicheren Erreichung ihres Therapieziels vorteilhaft. Eine ungenügende Erstattung mit der Konsequenz des Rückzugs dieser mittlerweile weltweit gut etablierten Präparate vom deutschen Markt, ist durch die Datenlage unbegründet und würde unsere Patienten vom weltweiten mittlerweile leitliniengerechten Therapiefortschritt abkoppeln (1).

Kritikpunkte zur Nutzenbewertung des IQWiG nun im Detail:

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft, Reinhardtstraße 31, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei **Zweifachtherapie** (der wichtigsten Therapieindikation für Linagliptin) sieht das IQWiG keinen Zusatznutzen von Linagliptin im direkten Vergleich zwischen Linagliptin und dem Sulfonylharnstoff Glimepirid als add-on zu Metformin, da die beiden Therapiearme nach Auffassung des IQWiG unterschiedlich behandelt wurden: Linagliptin wurde substanzklassenspezifisch in Standarddosis gegeben und folglich auch nicht nach aktuellen Blutzuckerwerten titriert, wohingegen eine Dosistitration bei Glimepirid aufgrund des potentiellen Hypoglykämierisikos dieser Substanz erfolgte – wie in der Fachinformation empfohlen und stets üblich – (2,3). Das IQWiG führt die in dieser Studie beobachteten günstigen Effekte von Linagliptin bezüglich Hypoglykämien und kardiovaskulären Endpunkten auf die "unterschiedlichen Therapiestrategien" zurück. Tatsächlich ist jedoch davon auszugehen, dass eine Standarddosierung eines Sulfonylharnstoffs bei zu niedriger Dosierung nicht die gewünschte glykämische Wirkung hat und bei zu hoher Dosierung zu verstärktem Hypoglykämierisiko führt. Die DDG ist der Auffassung, dass die Möglichkeit des Einsatzes einer Standarddosis für ein Medikament, wie hier bei Linagliptin, schon in sich einen Zusatznutzen darstellt, weil	Das Vorgehen in der Studie 1218.20, Linagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. in 4-wöchigen Schritten vorsichtig aufzudosieren, entspricht dem Zulassungsstatus von Glimepirid und der zum Zeitpunkt der Studie für Linagliptin angestrebten Zulassung. Daher wird die Studie 1218.20 für die Bewertung von Linagliptin berücksichtigt. Mit der zielwertgerichteten Therapie im Glimepirid-Arm zu Beginn der Studie wurde eine intensive antidiabetische Therapie verfolgt. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes im Glimepirid-Arm zu beobachten. Im Linagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im Linagliptin-Arm anfänglich eine Senkung der HbA1c-Werte ein. Diese war in Relation zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz der HbA1c-Werte war zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft, Reinhardtstraße 31, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fehldosierungen so vermieden werden können. Methodisch ist es im klinischen Alltag nicht möglich, für einen Sulfonylharnstoff eine Therapie ohne Titration an einen Blutzuckerzielwert durchzuführen. Die Titration des Glimepirid erfolgte hier in üblichen Dosierungsschritten und die mittlere Glimepirid-Dosis von 2,7-3,0 mg/die in der Studie entsprach gängigen Dosierungen (3).	Es ist anzunehmen, dass die unterschiedlichen Therapiestrategien für Glimepirid und Linagliptin in der Anfangsphase der Studie im Glimepirid-Arm zu einer stärkeren Blutzuckersenkung und damit erhöhten Hypoglykämierisiko führten. Gestützt wird diese Annahme durch den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien, wie er vom IQWiG für Hypoglykämien höheren Schweregrades in der gesamten Studienpopulation dokumentiert wurde. Er korrespondiert mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Hypoglykämien höheren Schweregrades traten insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie und häufiger unter Glimepirid auf. Es ist es somit nicht auszuschließen, dass die unterschiedlichen Therapieeffekte durch die unterschiedlichen Therapiestrategien für die eingesetzten Wirkstoffe Glimepirid und Linagliptin induziert worden sind. Auch die EMA stellt daher fest, dass bei einer geringeren blutzuckersenkenden Wirksamkeit von Linagliptin sein positiver Effekt auf die Hypoglykämierate überschätzt worden sein könnte. Der G-BA hat die Kommentare der Deutschen Diabetes Gesellschaft zu unterschiedlichen Therapiestragien und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens berücksichtigt (s. S. 67 ff.)
Das IQWiG interpretiert das verminderte Auftreten von Hypoglykämien und kardiovaskulären Endpunkten im Linagliptin-Arm dieser Studie als Folge der weniger starken und schnellen Glukosesenkung im ersten	Zu Linagliptin liegen wie für alle Gliptine bisher noch keine Ergebnisse aus hochwertigen Langzeitstudien vor, welche eine erhöhtes oder verringertes kardiovaskuläres Risiko ausschließen oder bestätigen können. Eine entsprechende Studie für Linagliptin soll 2018 abgeschlossen sein (CAROLINA: Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Gli-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft, Reinhardtstraße 31, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapiejahr. Das Phänomen, dass Sulfonylharnstoffe im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika am Anfang der Therapie zu einer schnelleren und ausgeprägteren Reduktion der Glukosekonzentrationen führen, dann aber einen schnelleren Wirkungsverlust zeigen, ist bekannt (4,5). Es gibt Hinweise dafür, dass Sulfonylharnstoffe im Gegensatz zu DPP4-Inhibitoren das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, die im Interesse der Patienten nicht ignoriert werden dürfen (4,6-8). Darüber hinaus zeigte eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse dass DPP-4 Inhibitoren im Vergleich zu Placebo bzw. anderen antihyperglykämisch wirksamen Substanzen zu einer signifikanten relativen Risikoreduktion für Herzinfarkt um 36% sowie für die Gesamtmortalität um 40% führten (9).	mepiride in Patients With Type 2 Diabetes, NCT01243424). Die zitierte Metaanalyse von Monami 2012 schließt keine Langzeitstudien ein, die darauf ausgerichtet waren kardiovaskuläre Ereignisse zu evaluieren. Im Gegensatz hierzu ergeben sich aus randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien, in denen die heute verfügbaren Sulfonylharnstoffe im Rahmen einer intensiven blutzuckersenkenden Therapie eingesetzt worden sind, keine Hinweise, dass Sulfonylharnstoffe generell das kardiovaskuläre Risiko erhöhen (ADVANCE, UKPDS). In diesen Studien wurde unter einer Sulfonylharnstoff basierten Therapie ein verringertes Risiko für mikrovaskuläre Folgekomplikationen des Diabetes mellitus gefunden. Entsprechende Daten liegen für Linagliptin noch nicht vor. Aus überwiegend retrospektiven Beobachtungsstudien, bei denen grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen ist, ergeben sich uneinheitliche Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Therapie mit Sulfonylharnstoffen. Es finden sich ebenso große Beobachtungsstudien, die ein solches Risiko nicht bestätigen z.B. Kahler et al. Impact of Oral Antihyperglycemic Therapy on All-Cause Mortality Among Patients With Diabetes in the Veterans Health Administration Diabetes Care 30:1689–1693, 2007.
Die Behauptung, dass das verminderte Auftreten von Hypoglykämien und kardiovaskulären Endpunkten im Linagliptin-Arm allein auf "unterschiedliche Therapiestrategien" zurückzuführen ist, ist daher wissenschaftlich nicht haltbar.	s. Ausführungen S. 152
Die Vorgehensweise des IQWiG sich bei der Bewertung der Hypoglykämien vorzugsweise auf die "erstmalig" auftretenden Hypoglykämien zu beschränken (s. Abb. 3 im Gutachten), entspricht in keiner Weise	Der pharmazeutische Unternehmer berichtet in seinem Dossier nur erstmalig auftretende Hypoglykämien, sodass das IQWiG keine andere Auswertung vornehmen konnte. Im Übrigen entspricht dieser Endpunkt der Anzahl Patienten mit einer oder mehr Hypoglykämien, wie er in vie-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft, Reinhardtstraße 31, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
internationalem wissenschaftlichen Standard, da jedes Hypoglykämieereignis für einen Patienten mit einem gleichen Risiko verbunden ist.	len Studien üblicherweise berichtet wird.
Für die **Monotherapie** fehlt nach Auffassung des IQWiG eine direkte Vergleichsstudie mit einem Sulfonylharnstoff. Diese Auffassung berücksichtigt nicht, dass Metformin weltweit als first-line Therapie empfohlen wird und aus guten Gründen nicht ein Sulfonylharnstoff. Die mittlerweile verfügbaren retrospektiven Studiendaten (7,8) lassen auch starke Zweifel an der ethischen Rechtfertigung solcher Studien zu, da hier Patienten durch eine Sulfonylharnstofftherapie einem zusätzlichen Risiko für z.T. gefährliche Hypoglykämien ausgesetzt sind.	Das IQWiG hat keine Monotherapiestudie mit einem Sulfonylharnstoff in der first-line Therapie als Vergleichstherapie zu Linagliptin gefordert, sondern eine Studie, in die entsprechend der Zulassung von Linagliptin nur Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist und die mit einer Linagliptin-Monotherapie behandelt werden, eingeschlossen worden sind. Eine solche Studie wurde nicht vorgelegt. Der Zusatznutzen gilt daher als nicht belegt.
Bei der **Dreifachtherapie** (Metformin, Sulfonylharnstoff und Linagliptin) wurde als Vergleichstherapie ein Vergleich mit der Therapiekombination Metformin und Insulin verlangt. Das IQWiG sieht keinen Zusatznutzen für Linagliptin, da eine diesbezügliche vergleichende Studie fehlt. Hier ist anzumerken, dass für die Nutzenbewertung der Dreifachtherapie ein Vergleichsarm (Metformin und Insulin) verlangt wird, der sich methodisch vom oralen Interventionsarm unterscheidet. Im gleichen Gutachten kommt das IQWiG jedoch für die Zweifachtherapie zum Schluss, dass aus Methodengründen ein Therapiearm mit einer Standarddosie-	Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Linagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff behandelt werden, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt. Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Dreifachkombinationstherapie aus Linagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft, Reinhardtstraße 31, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rung eines Medikamentes und eine Titration auf Blutzuckerzielwerte im anderen Arm der Studie keinen direkten Vergleich zulässt. Dies stellt einen klaren wissenschaftlichen Widerspruch und Methodenmangel in der Vorgehensweise des IQWiG dar.	
Sowohl wissenschaftlich als auch klinisch gibt es aus Sicht der Deutschen Diabetes Gesellschaft keinen Zweifel an dem Zusatznutzen der DPP-4 Inhibitoren zur Erreichung des individuellen Therapieziels unter Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere Hypoglykämien und Gewichtszunahme, gegenüber Sulfonylharnstoffderivaten oder Insulin, insbesondere bei Kombination mit Metformin oder Unverträglichkeit/Kontraindikation von Metformin. Darüber hinaus gibt es Vorteile der DPP-4 Inhibitoren bei schwerer Niereninsuffizienz gegenüber Sulfonylharnstoffderivaten, bei denen letztere sogar kontraindiziert sind.	
Zusammenfassend ist zu befürchten, dass diese Vorgehensweise einer gesamten Substanzgruppe schaden könnte.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012;55(6):1577-96

2. IQWiG-Berichte – A12-11 Linagliptin – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Version 1.0, Stand 29.11.2012; https://www.iqwig.de/a12-11-linagliptin-erneute-nutzenbewertung.986.html?tid=2694

3. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, Dugi KA, Woerle HJ. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2012;380(9840):475-83

4. UKPDS. 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

5. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006;355(23):2427-43

6. 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):1577-89

7. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, Fosbøl EL, Køber L, Norgaard ML, Madsen M, Hansen PR, Torp-Pedersen C. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J. 2011;32(15):1900-8

8. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, Elasy TA, Griffin MR. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. Ann Intern Med. 2012;157(9):601-10

9. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Manucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trias. Diabetes Obes Metab 2012 Aug 23. doi:10.1111/dom.12000 [Epub ahead of print]

5.4 Stellungnahme der Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Datum	12. Dezember 2012
Stellungnahme zu	Linagliptin
Stellungnahme von	Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: F.-W. Dippel; Sanofi Aventis Deutschland GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: F.-W. Dippel; Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite 49 Zeile 7 ff Dossierbewertung A12-11	**3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen** ... Weiterhin sollen laut pU Kosten für Blutzuckerteststreifen bei der Injektion von Insulin anfallen. Dem kann das Institut nicht folgen, da die Fach- und Gebrauchsinformation Blutzuckerteststreifen bei Insulininjektion nicht regelhaft vorsieht. Andererseits berücksichtigt der pU die Kosten für Blutzuckerteststreifen ohnehin nicht in der Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Die großen Diabetes-Interventionsstudien DCCT (Typ-1-Diabetes) und UKPDS (Typ-2-Diabetes) haben gezeigt, dass bei insulinbehandelten Patienten eine normnahe Stoffwechseleinstellung die Entwicklung mikrovaskulärer Folgeerkrankungen verringern kann. Eine normnahe Blutzuckereinstellung durch Insulin, setzt deshalb - abhängig vom Behandlungsregime (BOT, SIT, CT, ICT, CSII) - eine bedarfsweise engmaschige Blutzucker-Selbstmessung durch den Patienten sowie regelmäßige Kontrollen durch den behandelnden Arzt zwingend voraus [**1**]. Der Blutzucker unterliegt darüber hinaus einem zirkadianen Rhythmus und wird außerdem durch zahlreiche äußere Einflussfaktoren wie z.B. Essgewohnheiten, körperliche Betätigung und Begleiterkrankungen (andere endokrinologische Störungen, akute Infektionen) beeinflusst. Regelmäßige Messungen zur Blutzuckerkontrolle bzw. –anpassung sind deshalb unerlässlich [**2**]. Besondere Bedeutung im Alltag hat die Blutzucker-Selbstmessung zur Vorbeugung und Früherkennung von hypoglykämischen Zuständen.	

Stellungnehmer: F.-W. Dippel; Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite 49 Zeile 7 ff Dossierbewertung A12-11	**3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen** ... Weiterhin sollen laut pU Kosten für Blutzuckerteststreifen bei der Injektion von Insulin anfallen. Dem kann das Institut nicht folgen, da die Fach- und Gebrauchsinformation Blutzuckerteststreifen bei Insulininjektion nicht regelhaft vorsieht. Andererseits berücksichtigt der pU die Kosten für Blutzuckerteststreifen ohnehin nicht in der Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unter bestimmten Bedingungen wie z.B. zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen ist der insulinbehandelte Diabetespatient sogar gesetzlich verpflichtet seinen Blutzucker regelmäßig zu kontrollieren [**3**]. Aus all den o.g. Gründen empfehlen die evidenzbasierten Therapieleitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft eine auf den Einzelfall abgestimmte Anzahl von Blutzuckerselbstkontrollen: „Bei Patienten mit intensivierter Insulintherapie sind in der Regel mindestens 3–4 Blutzuckermessungen pro Tag erforderlich. Bei Patienten mit konventioneller Insulintherapie sind ein bis zwei Messungen pro Tag meist ausreichend – bei stabiler Stoffwechseleinstellung und konstanter Ernährung können auch deutlich weniger Messungen durchgeführt werden. Bei Kombinationstherapie mit einem Bedtime-Insulin und oralen Antidiabetika reicht meist eine Nüchternblutzuckerbestimmung zur weiteren Insulindosistitrierung aus [**4**]“. Unter dem Punkt „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ wird in den Fachinformationen unserer Insulinzubereitungen auf die Notwendigkeit der Bluzuckerkontrolle in den für den insulinpflichtigen Diabetiker wesentlichen Lebenssituationen hingewiesen [**5**]. Dass die Frequenz der Blutzucker-Selbstmessung bisher keinen Eingang in die Fachin-	

Stellungnehmer: F.-W. Dippel; Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite 49 Zeile 7 ff Dossierbewertung A12-11	**3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen** ... Weiterhin sollen laut pU Kosten für Blutzuckerteststreifen bei der Injektion von Insulin anfallen. Dem kann das Institut nicht folgen, da die Fach- und Gebrauchsinformation Blutzuckerteststreifen bei Insulininjektion nicht regelhaft vorsieht. Andererseits berücksichtigt der pU die Kosten für Blutzuckerteststreifen ohnehin nicht in der Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	formationen der Insulinanbieter gefunden hat ist lediglich dem Umstand geschuldet, dass jede Insulintherapie kontinuierlich an die individuellen Gegebenheiten jedes einzelnen Patienten angepasst werden muss. Rahmenvorgaben der Arnzneimittelvereinbarungen von KVen und regionalen Krankenkassenverbänden [**6-11]** geben darüber hinaus dezidiert an, welcher Bedarf in der wirtschaftlichen Verordnung der Blutzuckerteststreifen in verschiedenen Insulin-Behandlungsoptionen empfohlen wird.	
	Vorgeschlagene Änderung: Aus den o.g. Gründen schlagen wir vor, den Text folgendermaßen zu ändern: Blutzuckerteststreifen sind integraler Bestandteil jeder Insulintherapie. Abhängig vom jeweiligen Therapieregime (BOT, SIT, CT, ICT, CSII) sowie von den besonderen Lebensumständen des Einzelfalls gehört die bedarfsgerechte Versorgung mit Blutzucker-Teststreifen somit zu den Kosten, die der gesetzlichen Krankenversicherung regelhaft im Rahmen einer Insulintherapie entstehen. Bei der Gesamtberechnung der Jahrestherapiekosten sind sie somit unbedingt zu berücksichtigen	Die Kosten für Blutzuckerteststreifen werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, keine Blutzuckermessstreifen bei den zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen berücksichtigt wurden. Für eine Wirksamkeit von Linagliptin muss die Betazellfunktion des Pankreas bzw. Insulineigenproduktion zumindest teilweise noch erhalten sein. Diese Diabetiker benötigen in der Regel keine intensivierte Insulintherapie(ICT). Eine Insulinpumpentherapie (CSII) kommt nur für Typ 1 Diabetiker in Betracht.

Stellungnehmer: F.-W. Dippel; Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite 49 Zeile 7 ff Dossierbewertung A12-11	**3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen** ... Weiterhin sollen laut pU Kosten für Blutzuckerteststreifen bei der Injektion von Insulin anfallen. Dem kann das Institut nicht folgen, da die Fach- und Gebrauchsinformation Blutzuckerteststreifen bei Insulininjektion nicht regelhaft vorsieht. Andererseits berücksichtigt der pU die Kosten für Blutzuckerteststreifen ohnehin nicht in der Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bei weniger aufwändigen Insulintherapien (BOT, SIT, CT) sind bei stabiler Stoffwechsellage 1-3 Blutzuckerkontrollen täglich ausreichend. Aufgrund der Intransparenz der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

Literaturverzeichnis

1. Boutati E.I. Diabetes Care 32 (Suppl. 2):S205–S210, 2009

2. Palitzsch K.-D. MMW-Fortschr. Med. 2009; 37. 51-55

3. Ebert O. in Diabetologie in Klinik und Praxis [Hrsg.: Häring H.-U., Gallwitz B, Müller-Wieland D et al., 6. Auflage], Thieme Verlag Stuttgart 2011; 44: 643

4. Matthaei S. et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie 2009; 4: 32 – 64.

5. FACHINFORMATION Insuman® Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone (beispielhaft)

6. Verordnung von Blutzucker-Teststreifen. Beta Care 2011

7. Anleitung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise im Rahmen der Arznei- und Verbandmittelvereinbarung der KVS

8. KV-Blatt / Berliner Budget-Bulletin 02/2012

9. Gemeinsame Information der KVWL und der Verbände der Krankenkassen in Westfalen-Lippe

10. Richtgrößen für Arznei- und Verbandmittel 2012

11. Anlage 11 zum Vertrag zur Durchführung der strukturierten Behandlungsprogramme nach § 137f SGB V Diabetes mellitus Typ-2 auf der Grundlage des § 73a SGB V

5.5 Stellungnahme der diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe und ihre Mitgliedsorganisationen

Datum	20. Dezember 2012
Stellungnahme zu	Linagliptin
Stellungnahme von	diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe und ihre Mitgliedsorganisationen: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) Verband der Diabetes- Beratungs- und Schulungsberufe in Deutschland (VDBD) Deutsche Diabetes-Hilfe – Menschen mit Diabetes

Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung von Linagliptin zu dem Ergebnis, dass es für dieses Medikament in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 "keinen Beleg für einen Zusatznutzen" gibt.

diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe und ihre Mitgliedsorganisationen

- Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)
- Verband der Diabetes-Beratungs- und Schulungsberufe (VDBD)
- Deutsche Diabetes-Hilfe – Menschen mit Diabetes (DDH-M)

teilen diese Einschätzung nicht.

Die Bewertung des IQWiG (1) ist für uns nicht in allen Punkten nachvollziehbar. Für Menschen mit Typ 2 Diabetes sind Behandlungsformen, die eine hohe Therapie-sicherheit bieten, von sehr hohem Wert. Bei der Therapie mit Sulfonylharnstoffen und bei der Insulintherapie ist die Gefahr von Hypoglykämien gegeben, besonders wenn eine nach nationalen und internationalen Leitlinien optimale Blutzuckereinstellung angestrebt wird. Aus unserer Sicht ist hier eine Behandlung mit dem DPP-4 Hemmer Linagliptin von Vorteil, da sie in klinischen Studien, aber auch besonders im Anwendungsalltag ein deutlich geringeres Unterzuckerungspotential aufweisen. Dies wurde unter anderem auch in einer direkten Vergleichsstudie gegen den Sulfonylharnstoff Glimepirid in Kombination mit Metformin eindrucksvoll gezeigt (2). Gerade aufgrund des Vorteils der geringeren Hypoglykämiegefahr haben sich die DPP4-Hemmer in der Behandlung des Typ 2 Diabetes mittlerweile sehr gut etabliert und sind weltweit zunehmend verbreitet. Aus unserer Sicht sind Hypoglykämien sehr gefährliche und potentiell tödliche Behandlungszwischenfälle, die bei schwerem Verlauf neben dem erheblichen individuellen Leid für den Patienten und seine Angehörigen zu zusätzlichen Behandlungskosten durch Notarzteinsätze und Krankenhauseinweisungen führen (3). Oft brechen Patienten auch Ihre Behandlung nach einer Hypoglykämie ab, da sie aus Angst vor einer Wieder-

holung das Vertrauen in die Therapie verloren haben. Ein weiterer Zusatznutzen des Linagliptin ist, dass es nach den bisherigen Studien eine höhere kardiovaskuläre Sicherheit bietet als Vergleichstherapien (2, 4).

Leider fehlen die direkten Vergleichsstudien mit einem Sulfonylharnstoff in Monotherapie. Neben den genannten Vorteilen ist die einfache Dosierung in einer Standard-Dosis ohne notwendige Anpassung der Dosis in Abhängigkeit der Stoffwechsellage ein zusätzlicher Sicherheitsaspekt bei der Behandlung, da Dosierungsfehler so weniger häufig auftreten können.

Aus gutem Grund werden mehr als eine halbe Million Patienten in Deutschland mittlerweile mit DPP4-Hemmern behandelt und können so viel sicherer und unbeschwerter ihr Leben mit dem Diabetes bewältigen. DPP4-Inhibitoren werden in Europa sehr verbreitet angewandt und haben seit Ende 2006 die konventionelle Therapie erfolgreich ergänzt. Ein Rückzug der DPP4-Hemmer vom deutschen Markt würde uns zwingen, auf andere, kompliziertere und unsicherere Therapieformen zu wechseln. Dies würde viele Patienten besonders in der Umstellungsphase unnötig gefährden, besonders die die älteren Patienten unter uns oder die Patienten, die eine Einschränkung der Nierenfunktion haben. Aber auch für Menschen im Arbeitsleben würde eine Behandlungsumstellung wegen der Unterzuckerungsgefahr zu Einschränkungen führen, z.B. im Straßenverkehr, beim Bedienen von schweren Maschinen oder in kritischen Aufsichtsfunktionen.

Aus Sicht von diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe gibt es keinen Zweifel am Zusatznutzen der DPP4-Hemmer, sie stellen eine eindeutig sicherere und verträgliche Alternative zu den billigeren Sulfonylharnstoffderivaten dar.

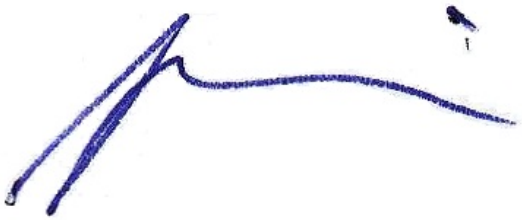
Zurzeit werden in Deutschland geschätzte 650.000 Patienten mit DPP4-Hemmern behandelt. Falls sich der G-BA der Einschätzung des IQWiG anschließt, befürchten diese das Aus für die gesamte Substanzklasse, da sich nach unserer Einschätzung die IQWiG-Bewertung der übrigen drei Gliptine (Sita-, Vilda-, Saxagliptin) von der des Linagliptin kaum unterscheiden wird.

Wir verweisen schließlich auf die Stellungnahme der wissenschaftlichen Fachgesellschaft Deutsche Diabetes Gesellschaft unter dem Dach von diabetesDE-Deutsche Diabetes-Hilfe, die bereits wesentliche wissenschaftliche Kritikpunkte an der IQWiG-Analyse zusammengefasst hat (5).

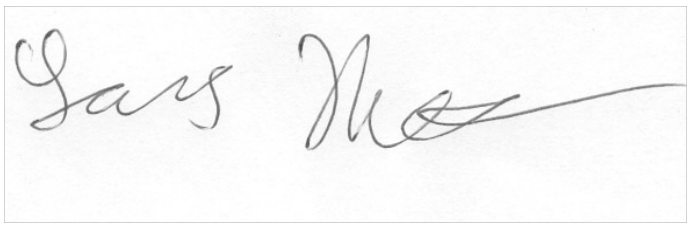
20. Dezember 2012

Prof. Dr. med. Thomas Danne Vorstandsvorsitzender
diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe

Prof. Dr. med. Hans-Georg Joost
Leiter Ressort Wissenschaft
diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe



Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz
Ressort Wissenschaft
diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe



Lars Hecht, M.Sc.
Vorstand VDBD
Vorstand diabetesDE- Deutsche Diabetes-Hilfe

Dr. med. Christian Berg
stellv. Vorstandsvorsitzender diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe
stellv. Vorstandsvorsitzender DDH-M

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe (DDG, VDBD, DDH-M)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Bewertung des IQWiG (1) ist für uns nicht in allen Punkten nachvollziehbar. Für Menschen mit Typ 2 Diabetes sind Behandlungsformen, die eine hohe Therapiesicherheit bieten, von sehr hohem Wert. Bei der Therapie mit Sulfonylharnstoffen und bei der Insulintherapie ist die Gefahr von Hypoglykämien gegeben, besonders wenn eine nach nationalen und internationalen Leitlinien optimale Blutzuckereinstellung angestrebt wird. Aus unserer Sicht ist hier eine Behandlung mit dem DPP-4 Hemmer Linagliptin von Vorteil, da sie in klinischen Studien, aber auch besonders im Anwendungsalltag ein deutlich geringeres Unterzuckerungspotential aufweisen. Dies wurde unter anderem auch in einer direkten Vergleichsstudie gegen den Sulfonylharnstoff Glimepirid in Kombination mit Metformin eindrucksvoll gezeigt (2). Gerade aufgrund des Vorteils der geringeren Hypoglykämiegefahr haben sich die DPP4-Hemmer in der Behandlung des Typ 2 Diabetes mittlerweile sehr gut etabliert und sind weltweit zunehmend verbreitet. Aus unserer Sicht sind Hypoglykämien sehr gefährliche und potentiell tödliche Behandlungszwischenfälle, die bei schwerem Verlauf neben dem erheblichen individuellen Leid für den Patienten und seine Angehörigen zu zusätzlichen Behandlungskosten durch Notarzteinsätze und Krankenhauseinweisungen führen (3). Oft brechen Patienten auch Ihre Behandlung nach einer Hypoglykämie ab, da sie aus Angst vor einer Wiederholung das Vertrauen in die Therapie verloren haben.	In der Studie sind sowohl schwere als auch nicht schwere Hypoglykämien im Linagliptin-Arm gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener aufgetreten. Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen. Allerdings ist zu beachten, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Mit der zielwertgerichteten Therapie im Glimepirid-Arm zu Beginn der Studie wurde eine intensive antidiabetische Therapie verfolgt. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes im Glimepirid-Arm zu beobachten. Im Linagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im Linagliptin-Arm anfänglich eine Senkung der HbA1c-Werte ein. Diese war in Relation zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz der HbA1c-Werte war zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant. Es ist anzunehmen, dass die unterschiedlichen Therapiestrategien für Glimepirid und Linagliptin in der Anfangsphase der Studie im Glimepirid-Arm zu einer stärkeren Blutzuckersenkung und damit erhöhten Hypoglykämierisiko führten.

Stellungnehmer: diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe (DDG, VDBD, DDH-M)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gestützt wird diese Annahme durch den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien, wie er vom IQWiG für Hypoglykämien höheren Schweregrades in der gesamten Studienpopulation dokumentiert wurde. Er korrespondiert mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Hypoglykämien höheren Schweregrades traten insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie und häufiger unter Glimepirid auf. Es ist es somit nicht auszuschließen, dass die unterschiedlichen Therapieeffekte durch die unterschiedlichen Therapiestrategien für die eingesetzten Wirkstoffe Glimepirid und Linagliptin induziert worden sind. Auch die EMA stellt daher fest, dass bei einer geringeren blutzuckersenkenden Wirksamkeit von Linagliptin sein positiver Effekt auf die Hypoglykämierate überschätzt worden sein könnte.
Ein weiterer Zusatznutzen des Linagliptin ist, dass es nach den bisherigen Studien eine höhere kardiovaskuläre Sicherheit bietet als Vergleichstherapien (2, 4).	Langzeitdaten für Linagliptin zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.
Neben den genannten Vorteilen ist die einfache Dosierung in einer Standard-Dosis ohne notwendige Anpassung der Dosis in Abhängigkeit der Stoffwechsellage ein zusätzlicher Sicherheitsaspekt bei der Behandlung, da Dosierungsfehler so weniger häufig auftreten können.	
Aus gutem Grund werden mehr als eine halbe Million Patienten in Deutschland mittlerweile mit DPP4-Hemmern behandelt und können so viel sicherer und unbeschwerter ihr Leben mit dem Diabetes bewälti-	

Stellungnehmer: diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe (DDG, VDBD, DDH-M)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gen. DPP4-Inhibitoren werden in Europa sehr verbreitet angewandt und haben seit Ende 2006 die konventionelle Therapie erfolgreich ergänzt. Ein Rückzug der DPP4-Hemmer vom deutschen Markt würde uns zwingen, auf andere, kompliziertere und unsicherere Therapieformen zu wechseln. Dies würde viele Patienten besonders in der Umstellungsphase unnötig gefährden, besonders die die älteren Patienten unter uns oder die Patienten, die eine Einschränkung der Nierenfunktion haben. Aber auch für Menschen im Arbeitsleben würde eine Behandlungsumstellung wegen der Unterzuckerungsgefahr zu Einschränkungen führen, z.B. im Straßenverkehr, beim Bedienen von schweren Maschinen oder in kritischen Aufsichtsfunktionen.	
Aus Sicht von diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe gibt es keinen Zweifel am Zusatznutzen der DPP4-Hemmer, sie stellen eine eindeutig sicherere und verträgliche Alternative zu den billigeren Sulfonylharnstoffderivaten dar. Zurzeit werden in Deutschland geschätzte 650.000 Patienten mit DPP4-Hemmern behandelt. Falls sich der G-BA der Einschätzung des IQWiG anschließt, befürchten diese das Aus für die gesamte Substanzklasse, da sich nach unserer Einschätzung die IQWiG-Bewertung der übrigen drei Gliptine (Sita-, Vilda-, Saxagliptin) von der des Linagliptin kaum unterscheiden wird.	
Wir verweisen schließlich auf die Stellungnahme der wissenschaftlichen Fachgesellschaft Deutsche Diabetes Gesellschaft unter dem Dach von diabetesDE-Deutsche Diabetes-Hilfe, die bereits wesentliche wissenschaftliche Kritikpunkte an der IQWiG-Analyse zusammengefasst hat (5).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. IQWiG-Berichte – A12-11 Linagliptin – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Version 1.0, Stand 29.11.2012; https://www.iqwig.de/a12-11-linagliptin-erneute-nutzenbewertung.986.html?tid=2694

2. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, Dugi KA, Woerle HJ. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2012;380(9840):475-83

3. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, Holstein JD, Stumvoll M, Kovacs P. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. Diabetes Care. 2012;35:972-5

4. Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, 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; 11:3

5. Stellungnahme der DDG zum IQWiG Bericht, http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_DDG_IQWiG_2012_12_06.pdf

5.6 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	20.12.2012
Stellungnahme zu	Linagliptin/Trajenta®, Nr. 144, A12-11, Version 1.0, 29.11.2012
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorbemerkung Janssen-Cilag ist ein forschender Arzneimittelhersteller, der in dem Indikationsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 neue Arzneimittel entwickelt und klinische Studien durchführt. Derzeit entwickelt Janssen-Cilag ein orales Antidiabetikum mit dem Wirkstoff Canagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 aus der Wirkstoffklasse der SGLT2 Inhibitoren [1]. SGLT2 Inhibitoren hemmen das natriumabhängige Glukosetransportprotein 2 (SGLT2) im proximalen Tubulus der Niere und reduzieren auf diese Weise die Reabsorption von Glukose in der Niere. Dies führt zu einer vermehrten Glukose-Ausscheidung über den Harn, zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels, zu einer evidenten sekundären Blutdrucksenkung und zu einem Kalorienverlust. Dieser neue Wirkmechanismus der Blutzuckersenkung ist unabhängig von der Insulinwirkung und Insulinsekretion sowie von einer Insulinresistenz oder einer mangelnden Insulinproduktion durch die Betazellen der Bauchspeicheldrüse. Die Zulassung für Canagliflozin bei der Europäischen Zulassungsbehörde EMA ist eingereicht und die Vorbereitungen zur Erstellung eines Dossiers zur frühen Nutzenbewertung haben begonnen. Vor diesem Hintergrund ist Janssen-Cilag von der Nutzenbewertung zu Linagliptin betroffen und dazu berechtigt, eine Stellungnahme zur Nutzenbewertung im Themengebiet der oralen Antidiabetika abzugeben, was im Folgenden geschieht.	Ausführungen zu diesen zusammenfassenden Aspekten erfolgen im weiteren Verlauf der Stellungnahme (S 178 ff.).

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Linagliptin (Handelsname Trajenta®) ist zugelassen für die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus a) 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, b) als Kombinationstherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, c) in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. Die Dosis von Linagliptin beträgt 5mg einmal täglich [2]. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der erneuten Nutzenbewertung des Wirkstoffs Linagliptin gemäß § 35a Absatz 5b SGB V beauftragt. In seiner erneuten Bewertung vom 29.11 2012 kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass es insgesamt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin gibt [3]. Wir, die Janssen-Cilag GmbH, können der Argumentation, die der Bewertung des IQWiG zugrunde liegt, nicht in allen Punkten folgen. Dies betrifft folgende Bereiche: 1) **Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie:** Für die Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin in der Zweifachtherapie mit Metformin im Vergleich zu Sulfon-	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
lyharnstoffen plus Metformin wurde vom pU die Studie 1218.20 vorgelegt (Vergleich von Linagliptin vs. Glimerpirid). Das IQWiG konstatiert, dass das Design dieser Studie nicht geeignet sei, um Aussagen zum Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu machen. Der Grund dafür sei, dass in der Studie nicht die Wirkungen einer Linagliptingabe gegenüber der Wirkung einer Glimepiridgabe, sondern vielmehr zwei unterschiedliche Therapieregimes miteinander verglichen würden (Linagliptin in fester Dosierung vs. Glimepirid mit Therapie-optimierung). 2) **HbA1c-Wert als patientenrelevanter Endpunkt:** Das IQWiG stuft den HbA1c-Wert abweichend vom pU als nicht patientenrelevant ein. 3) **Gewichtsveränderung als patientenrelevanter Endpunkt:** Der pU stuft eine Gewichtszunahme unter antidiabetischer Behandlung als unerwünschtes Ereignis ein und betrachtet sie als patientenrelevanten Endpunkt. Die Nutzenbewertung des IQWiG folgt dieser Betrachtung nicht. Im Folgenden nehmen wir zu den drei genannten Bereichen detailliert Stellung.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten	1) **Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
8/9, 11-13, 30/31, 34, 45, 51		
	Das IQWiG vertritt die Auffassung, dass in der Zweifachtherapie mit Metformin im Vergleich zu Sulfonlyharnstoffen plus Metformin zwei unterschiedliche Therapiestrategien verglichen wurden (Therapiestrategie ohne konkreten Blutzuckerzielwert vs. blutzuckerzielwertgesteuerte Therapiestrategie). Es sei daher nicht sicher, dass die in der Studie beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind. Nach Auffassung des IQWiG könnten die Effekte auch allein durch die unterschiedlichen Therapiestrategien bedingt sein. In der Studie 1218.20 wurde die Glimepiriddosis in den ersten 12 Wochen der Behandlung in 4-wöchigen Intervallen hochtitriert, solange die Nüchternblutglukosewerte über 110 mg/dl lagen [4]. Dieses Vorgehen a) ist aufgrund des potentiellen Hypoglykämierisikos klinisch notwendig und Stand der medizinischen Praxis [5,6] und b) es entspricht der laut Fachinformation zugelassenen Anwendung [7]. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) führt in ihren Richtlinien für therapeutische konfirmatorische Studien zur Erforschung medizinischer Produkte in der Therapie und Prävention des Diabetes mellitus an: „Titration period: The demonstrated optimal dose should be used for both the test drug and, in active-controlled stu-	Das Vorgehen in der Studie 1218.20, Linagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. in 4-wöchigen Schritten vorsichtig aufzudosieren, entspricht dem Zulassungsstatus von Glimepirid und der zum Zeitpunkt der Studie für Linagliptin angestrebten Zulassung. Daher wird die Studie 1218.20 für die Bewertung von Linagliptin berücksichtigt. Mit der zielwertgerichteten Therapie im Glimepirid-Arm zu Beginn der Studie wurde eine intensive antidiabetische Therapie verfolgt. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes im Glimepirid-Arm zu beobachten. Im Linagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im Linagliptin-Arm anfänglich eine

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten	1) **Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
8/9, 11-13, 30/31, 34, 45, 51		
	dies, the comparator. If applicable, the dose should be progressively up-titrated until the maximal tolerated or recommended dose is reached. Uptitration should be performed at 2-4 week intervals unless otherwise justified." [8]. In der Studie 1218.20 wurden Glimepirid [7] und Linagliptin [2] somit jeweils zulassungskonform und dem Stand der medizinischen Praxis entsprechend eingesetzt. Ein Nichteinhalten der Titrationsphase bei der Anwendung von Glimepirid birgt das Risiko einer Fehldosierung: Bei zu niedriger Dosierung wird die gewünschte glykämische Wirkung nicht erreicht und eine zu hohe Dosierung verstärkt das Hypoglykämierisko [5]. Die Dosis eines Sulfonylharnstoffs muss somit aufgrund der Wirkweise dieser Substanzklasse an den Blutzuckerwert adaptiert werden. Nur durch dieses Vorgehen kann die bestmögliche Wirkung bei kleinstmöglichem Hypoglykämierisiko erreicht werden. Die Anwendung eines Sulfonylharnstoffes in fester Dosierung und ohne Anpassung der Dosis wäre entgegen jeden medizinischen Standards und grob fahrlässig. Methodisch ist es im klinischen Alltag daher nicht möglich, für einen Sulfonylharnstoff eine Therapie ohne Titration an einen Blutzuckerzielwertbereich durchzuführen [5]. Umgekehrt entspräche eine Auftitration von Linagliptin nicht dem zulassungsgemäßen Einsatz dieser Substanz und würde ein Vorgehen außerhalb der Praxis- und Versorgungsrealität bedeuten. Für die Nutzenbewertung von Linagliptin in der Zweifachtherapie mit Metformin hat das IQWiG bestätigt, dass der Sulfonylharnstoff	Senkung der HbA1c-Werte ein. Diese war in Relation zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz der HbA1c-Werte war zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant. Es ist anzunehmen, dass die unterschiedlichen Therapiestrategien für Glimepirid und Linagliptin in der Anfangsphase der Studie im Glimepirid-Arm zu einer stärkeren Blutzuckersenkung und damit erhöhten Hypoglykämierisiko führten. Gestützt wird diese Annahme durch den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien, wie er vom IQWiG für Hypoglykämien höheren Schweregrades in der gesamten Studienpopulation dokumentiert wurde. Er korrespondiert mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Hypoglykämien höheren Schweregrades traten insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie und häufiger unter Glimepirid auf. Es ist es somit nicht auszuschließen, dass die unterschiedlichen Therapieeffekte durch die unterschiedlichen Therapiestrategien für die eingesetzten Wirkstoffe Glimepirid und Linagliptin induziert worden sind.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten	1) **Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
8/9, 11-13, 30/31, 34, 45, 51		
	Glimepirid eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt [3]. Aus unserer Sicht erfasst der Begriff „Therapie“ nicht alleinig den Wirkstoff, sondern auch die klinisch zweckmäßige Art der Anwendung der Substanz: Wirkstoff und klinisch zweckmäßige Art der Anwendung bilden die therapeutische Einheit für den Einsatz eines Arzneimittels. Der Interpretation des IQWiG, dass aufgrund zweier unterschiedlicher Therapiestrategien die Studie 1218.20 ungeeignet ist, um einen Zusatznutzen von Linagliptin zu belegen, können wir daher nicht folgen.	
	FAZIT: **Aus unserer Sicht ist das Studiendesign der Studie 1218.20 für eine Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a Absatz 5b SGB V geeignet und klinisch alternativlos**. Sowohl der Sulfonylharnstoff Glimepirid als auch der DPP-4 Inhibitor Linagliptin wurden in der Studie 1218.20 zulassungskonform und gemäß dem Stand der klinischen Praxis eingesetzt. Der Verzicht auf eine Titrationsphase bei der Anwendung des Sulfonylharnstoffs oder das Einführen einer Titrationsphase bei der Anwendung des DDP-4 Inhibitors wäre jeweils ein zulassungsüberschreitender Einsatz eines Arzneimittels („Off-Label-Use“) und könnte sowohl aus medizin-wissenschaftlicher Sicht als auch aus der Perspektive der Praxisrealität einen gesundheitlichen Nachteil – im Falle des Sulfonylharnstoffs sogar eine direkte gesundheitliche Gefährdung – für den Patienten bedeuten. Wir schlagen vor, die Stu-	Das IQWiG bestreitet nicht, dass für Glimepirid eine Titrationsphase erforderlich ist. Kritisiert wird jedoch, dass mit dem gewählten Zielwert von < 110 mg/dL im Glimepirid-Arm eine sehr intensive blutzuckersenkenden Therapie verfolgt wurde, während im Linagliptin-Arm keine Intervention bei übersteigen dieses Zielwertes vorgesehen war. Zudem erfassten die gewählten Einschlusskriterien der Studie 1218.20 mit einem HbA1c-Wert Bereich von ≥6,5% ≤10% auch Patienten, die nach aktuellen Leitlinien Empfehlungen bereits im anzustrebenden Zielbereich von 6,5% bis 7,5% lagen und damit nach heutigen Erkenntnissen nicht zwingend einer Therapieeskalation bedurften.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten	1) **Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
8/9, 11-13, 30/31, 34, 45, 51		
	die 1218.20 vollumfänglich für die Nutzenbewertung von Linagliptin zu berücksichtigen.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten	2) **HbA1c-Wert als patientenrelevanter Endpunkt**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
39, 46		
	Abweichend vom Vorgehen des pU stuft das IQWiG den HbA1c-Wert in der erneuten Nutzenbewertung von Linagliptin als nicht patientenrelevant ein. Das IQWiG argumentiert, dass der pU keine adäquate Begründung dazu nennt, ob und warum der HbA1c-Wert einen validen Surrogatendpunkt darstellt. Aus unserer Sicht ist für die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ausreichend und überzeugend belegt, dass der HbA1c-Wert Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulässt. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) äußert sich in ihren Richtlinien zur Erforschung medizinischer Produkte in der Therapie und Prävention des	Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c in der Behandlung des Diabetes mellitus stellt einen Surrogatparameter dar. Die Europäische Arzneimittelagentur bezeichnet den HBA1c-Wert als angemessenen primären Endpunkt für das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle durch eine Therapie. Das IQWiG betrachtet den Endpunkt HbA1c-Wert als relevant zur Beurteilung des Ausmaßes einer blutzuckersenkenden Wirkung einer Therapie, zur Interpretation des Auftretens schwerwiegender Hypoglykämien und als Hinweis, nicht als Nachweis, auf eine langfristige Reduktion des Risikos mikrovaskuläre Folgekomplikationen

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten 39, 46	**2) HbA1c-Wert als patientenrelevanter Endpunkt**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diabetes mellitus wie folgt: „Glycohaemoglobin (HbA1C) is the most widely accepted measure of overall, long-term blood glucose control in patients with diabetes. It reflects the mean glucose concentration over the past 2-3 months. Reduction of HbA1C is known to reduce the long-term risk of development of microvascular complications. Therefore, HbA1c is an appropriate primary endpoint to support a claim based on glycaemic control.“ [8]. Die UKPDS-Studie 33 (Sulfonylharnstoffe oder Insulin versus Diät) über zehn Jahre mit durchschnittlichen HbA1c-Werten von 7% versus 7,9% ergab eine signifikante Senkung der mikrovaskulären, jedoch nicht der makrovaskulären Diabetesfolgen [9]. Weitere Ergebnisse haben in jüngerer Vergangenheit ADVANCE, VADT und die 10-Jahres-Nachbeobachtungsdaten der UKPD-Studie geliefert. An der ADVANCE-Studie nahmen 11.140 Typ 2 Diabetiker teil. Das Durchschnittsalter zu Studienbeginn lag bei 66 Jahren, die bekannte Diabetesdauer bei 8 Jahren und der mittlere HbA1c-Wert bei 7,5%. Die Teilnehmer erhielten randomisiert eine intensivierte Therapie mit einem Ziel-HbA1c < 6,5% oder eine Standard-Vergleichsbehandlung, die einen Ziel-HbA1c entsprechend der lokalen Richtlinien anstrebte. Der primäre zusammengesetzte Endpunkt umfasste sowohl makrovaskuläre als auch mikrovaskuläre Ereignisse. Nach im Median 5 Jahren Beobachtungsdauer hatte man in der intensivierten Gruppe einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von 6,5% erreicht, im Vergleich zu 7,3% in der Standard-	zu erleiden (Nutzenbewertung S.39). Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Surrogate müssen entsprechend validiert werden.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten 39, 46	**2) HbA1c-Wert als patientenrelevanter Endpunkt**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gruppe. Ein signifikantes positives Ergebnis zeigte sich bei der Verringerung mikrovaskulärer Endpunkte. Hier war die stärkere Blutzuckerabsenkung im Vergleich zur Standard-Gruppe mit einer deutlich geringeren Nephropathie-Inzidenz verbunden (4,1% vs. 5,2%; p = 0,006) [10]. Hinweise für günstige Effekte in Bezug auf die Nephropathie liefert auch die VADT-Studie mit 1.791 Typ 2 Diabetikern. Hier ließ sich durch die weitere therapeutische Optimierung des HbA1c-Wertes gegenüber einer Standard-Therapie die Progression der Albuminausscheidung im Urin signifikant verringern [11]. Die UKPDS Post-Trial Monitoring Study belegt, dass die intensive Blutzuckersenkung zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt einen überdauernden günstigen Effekt für spätere Lebensphasen hat – dies trifft hier sowohl für mikrovaskuläre als auch für makrovaskuläre Komplikationen zu. Für die Studie wurden Daten von 3.277 Typ 2 Diabetikern (78% aller UKPDS-Patienten) ausgewertet, die an der Nachbeobachtung teilgenommen hatten mit einer Gesamtbeobachtungszeit (Intervention + Nachbeobachtung) von rund 16 Jahren. Die Nachbeobachtung sollte klären, ob eine zurückliegende frühe Intervention trotz späterem Ausgleich der HbA1c- und Behandlungsdifferenzen zu Unterschieden bei der Krankheits- und Sterbewahrscheinlichkeit führt. Dies traf zu: Patienten, die als neu diagnostizierte Typ 2 Diabetiker sofort eine intensivierte Behandlung erhielten, waren nach 16 Jahren deutlich seltener von mikrovaskulären Komplikationen, Myokardinfarkten und Tod jeglicher Ursache betroffen. Diese Ergebnisse erreichten statistische Signifikanz [12].	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten 39, 46	**2) HbA1c-Wert als patientenrelevanter Endpunkt**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2009, in der Daten von 33.040 Typ 2 Diabetikern aus 5 prospektiven randomisierten kontrollierten Studien ausgewertet wurden, liefert weitere Hinweise auf einen makrovaskulären Nutzen der blutzuckersenkenden Therapie [13]. Allerdings stellt sich die Datenlage zur Veränderung des makrovaskulären Risikos insgesamt uneinheitlich dar, während der mikrovaskuläre Benefit einer blutzuckersenkenden Intervention unstrittig ist.	
	FAZIT: **Der günstige Einfluss einer blutzuckersenkenden Intervention auf mikrovaskuläre Endpunkte wie die diabetische Nephropathie ist unstrittig. Die Veränderung des HbA1c-Wertes ist damit ein patientenrelevanter Endpunkt.** Wir schlagen vor, die aktuell verfügbare Evidenz und den wissenschaftlichen Konsens zum Stellenwert der HbA1c-Senkung in der Therapie des Typ 2 Diabetes zu berücksichtigen und den HbA1c-Wert als validen Surrogatendpunkt für die Nutzenbewertung antidiabetischer Interventionen einzustufen.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten 40/41	**3) Gewichtsveränderung als patientenrelevanter Endpunkt**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In seiner erneuten Nutzenbewertung für Linagliptin folgt das IQWiG nicht der Betrachtung des pU, der eine Gewichtszunahme unter antidiabetischer Behandlung als unerwünschtes Ereignis einstuft und als patientenrelevanten Endpunkt betrachtet. Andererseits wird durch eine Therapie mit Linagliptin bei den Patienten keine Gewichtsreduktion in "normale Bereiche" erreicht. Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen wird jedoch ein weiterer Gewichtsanstieg verhindert. Der Hinweis von Seiten des IQWiG, ob eine Gewichtsreduktion bei Typ 2 Diabetikern überhaupt mit einer Reduktion des Risikos für Folgeerkrankungen verbunden ist, erweist sich daher im Falle von Linagliptin als irrelevant. Generell ist jedoch folgendes zu erwägen: Die meisten Menschen mit Typ-2-Diabetes sind übergewichtig oder fettleibig [14]. In einem gemeinsamen Positionspapier fassen die American Diabetes Association (ADA) und die European Association for the Study of Diabetes (EASD) die Bedeutung einer Gewichtsveränderung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes wie folgt zusammen: „Eine Gewichtsabnahme, die allein durch Diät oder mit zusätzlichen Medikamenten oder chirurgischen Eingriffen erreicht wird, verbessert die Glykämiekontrolle und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Bereits eine geringe Gewichtsabnahme (5-10 %) trägt spürbar zur besseren Glukosekontrolle bei. Dementsprechend ist es empfehlenswert, ein Ziel für eine Gewichtsabnahme aufzustellen oder zumindest das Gewicht zu halten." Das Positionspapier weist darauf hin, dass manche anti-hyperglykämische Medikationen	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten 40/41	**3) Gewichtsveränderung als patientenrelevanter Endpunkt**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu einer Gewichtszunahme führen. „Dies kann die Marker für Insulinresistenz und kardiovaskuläres Risiko verschlechtern." [15]. Das genannte Positionspapier betont die Wichtigkeit, unnötige Gewichtszunahmen in der Therapie des Typ 2 Diabetes durch optimale Auswahl der Medikation und durch Dosisfindung zu vermeiden [15]. Verschiedene Untersuchungen bestätigen die Relevanz einer intendierten Gewichtsabnahme bei Typ 2 Diabetes. Eine retrospektive Analyse bei 189 übergewichtigen Typ 2 Diabetikern (BMI > 25 kg/m^2) kommt zu dem Ergebnis, dass sich mit jedem Kilogramm Gewichtsverlust im ersten Jahr nach Diabetesdiagnose die Lebenserwartung der Patienten um 3-4 Monate verlängerte [16]. Eine prospektive Analyse der 12-Jahresdaten von 4.970 übergewichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes zeigt folgende Ergebnisse: 34 Prozent der Patienten hatten laut Fragebogen Gewicht abgenommen. Eine Gewichtsabnahme war in dieser Studie mit einer Reduktion der Gesamtmortalität um 25% und mit einer Abnahme der kardiovaskulär und diabetesbedingten Sterblichkeit um 28 Prozent assoziiert. Am meisten profitierten Patienten mit einer Gewichtsabnahme zwischen 9 und 13 kg (Reduktion des Mortalitätsrisikos um ca. 33%). Bei Gewichtsreduktionen um mehr als 30 kg zeigte sich dagegen ein leichter Anstieg der Mortalität [17]. Wing et al. haben die Effekte einer moderaten Gewichtsabnahme bei 114 Patienten mit Typ 2 Diabetes untersucht. Nach der 1-jährigen Beobachtungs-	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten 40/41	**3) Gewichtsveränderung als patientenrelevanter Endpunkt**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	phase wiesen Studienteilnehmer mit einer Gewichtsreduktion von mehr als 6,9 kg oder mehr als 5 Prozent des Körpergewichts eine signifikante Verbesserung des HbA1c-Wertes auf im Vergleich zu Patienten ohne Gewichtsabnahme [18]. Patienten mit einer weniger ausgeprägten Gewichtsreduktion wiesen keine signifikanten Veränderungen auf. Studienteilnehmer mit einer Gewichtszunahme zeigten hingegen eine signifikante Verschlechterung ihres HbA1c-Wertes [18]. Eine Metaanalyse von Anderson und Konz weist darauf hin, dass eine Gewichtsabnahme mit signifikanten Verbesserungen bei wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktoren einhergeht. Dies betraf die Parameter Serum-Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, HDL-Cholesterin, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck und Blutglukose [19]. Die Look AHEAD (Action For Health in Diabetes)-Studie hat die Langzeiteffekte einer intensivierten Lebensstiländerung mit Gewichtsabnahme und Steigerung der körperlichen Aktivität auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei 5.145 übergewichtigen oder adipösen Patienten mit Typ 2 Diabetes untersucht [20]. Die Studie wurde kürzlich abgebrochen, da auch nach 11 Jahren kein signifikanter Unterschied bei der Rate von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zwischen der Interventionsgruppe (intensive Lebensstil-Änderung) und der Kontrollgruppe (übliche Beratung) erkennbar war [21]. Allerdings zeigen weitere Analysen aus der Studie, dass	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten 40/41	**3) Gewichtsveränderung als patientenrelevanter Endpunkt**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten aus der Interventionsgruppe von deutlich besseren Ergebnissen bei der Mobilität im SF-36 (Short Form Health Service; Physical Functioning Subscale) profitierten: In einem 4-jährigen Beobachtungszeitraum wurden die Einschränkungen der Mobilität hier um 48 Prozent reduziert. Signifikante Mediatoren dieses günstigen Effekts waren sowohl die Gewichtsabnahme als auch die verbesserte körperliche Fitness ($p<0.001$ für beide Variablen): Durch den Gewichtsverlust und die verbesserte Fitness wurde die Abnahme der Mobilität bei übergewichtigen Patienten mit Typ 2 Diabetes deutlich verlangsamt [22]. Die Mobilität bzw. die Mobilitätseinschränkung gilt als wichtiger Einflussfaktor auf die Lebensqualität [22].	
	FAZIT: **Es gibt Hinweise, aber keine einheitlichen Belege dafür, dass die intendierte Gewichtsabnahme bei Typ 2 Diabetes zu einer Verringerung des kardiovaskulären Risikos führt und die Lebenserwartung verlängert. Eine günstige Beeinflussung kardiovaskulärer Surrogatparameter wie Blutdruck, Triglyzeride, LDL- und HDL-Cholesterin ist gut belegt. Bei übergewichtigen Typ 2 Diabetikern geht die Gewichtsreduktion mit einer Verbesserung der Blutzuckerwerte einher. Außerdem werden Einschränkungen bei der Mobilität des Patienten deutlich reduziert. Die Verlangsamung der Mobilitätseinschränkung im SF-36 bedeutet eine maßgebliche Verbesserung der Lebensquali-**	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Surrogate müssen entsprechend validiert werden. Die Gewichtsreduktion ist ein Surrogatparameter. Sofern sie z.B. zu einer maßgeblichen Verbesserung der Lebensqualität führt, wird sie durch den patientenrelevanten Endpunkt Lebensqualität erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer hat dies nicht belegt.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten 40/41	**3) Gewichtsveränderung als patientenrelevanter Endpunkt**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tät und stellt aus unserer Sicht einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt dar. Wir schlagen vor, in der Nutzenbewertung die aktuelle Evidenz und den wissenschaftlichen Konsens über die günstigen Effekte einer intendierten Gewichtsabnahme bei Typ 2 Diabetes zu berücksichtigen.	

Literaturverzeichnis

1. ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health [online]. Search: Canagliflozin [Zugriff: 18.12.2012]. URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Canagliflozin&Search=Search

2. Boehringer Ingelheim. Fachinformation Trajenta. Fachinformation [online]. 08.2011 [Zugriff: 18.12.2012]. URL: http://www.fachinfo.de

3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Linagliptin: Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A 12-11 [online]. 29.11.2012 [Zugriff: 18.12.2012]. (IQWiG-Berichte; Nr. 144). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf

4. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2012; 380: 475-83

5. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). DDG-Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Linagliptin [online]. 06.12.2012 [Zugriff: 18.12.2012]. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_DDG_IQWiG_2012_12_06.pdf

6. Basit A, Riaz M, Fawwad A. Glimepiride: evidence-based facts, trends, and observations. Health Risk Manag 2012; 8: 463-72

7. Sanofi-Aventis. Amaryl: Fachinformation [online]. 06.2011 [Zugriff: 18.11.2012]. URL: http://www.fachinfo.de

8. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [online]. 14. Mai 2012. (CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1) [Zugriff: 18.12.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf

9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventi-onal treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837–53

10. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. Lancet 2008; 358: 2560-72

11. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 360: 129-39

12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1577-89

13. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with dia-betes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2009; 373: 1765-72

14. Sluik D, Boeing H, Montonen J, et al. Associations Between General and Abdominal Adiposity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus. Am J Epidemiol 2011; 174: 22-34

15. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Hyperglykämie-Management bei Typ-2-Diabetes: ein patientenzentrierter Ansatz. Positionspa-pier der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012; DOI 10.1007/s00125-012-2534-0

16. Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, et al. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. Diabet Med 1990; 7: 228-33

17. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 1499-1504

18. Wing RR, Koeske R, Epstein LH, et al. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. Arch Intern Med 1987; 147: 1749-53

19. Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. Obes Res 2001; 9 (Suppl 4): 326S-334S

20. Unick JL, Beavers D, Jakicic JM, et al. Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. Diabetes Care 2011; 34: 2152-7

21. NIH News, National Institutes of Health. Weight loss does not lower heart disease risk from type 2 diabetes [online]. Press release October 19, 2012 [Zugriff: 18.12.2012]. URL: http://www.nih.gov/news/health/oct2012/niddk-19.htm

22. Rejeski WJ, Ip EH, Bertoni AG, et al. Lifestyle change and mobility in obese adults with type 2 diabetes. N Engl J Med 2012; 366: 1209-17

5.7 Stellungnahme der Astra Zeneca GmbH und der Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KG

Datum	20. Dezember 2012
Stellungnahme zu	Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V;
Stellungnahme von	Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 13	Anmerkung: Das IQWiG beanstandet die Vergleichbarkeit der Behandlungsarme in der Studie 1218.20 add on zu Metformin, in der Linagliptin+Metformin versus Glimepirid+Metformin untersucht wurde. Hier der Auszug aus der IQWiG Nutzenbewertung Seite 13 Absatz 2: *…Aufgrund der Tatsache, dass nur für Glimepirid, nicht jedoch für Linagliptin Blutzuckerzielwerte in der ersten Studienphase vorgegeben waren, stellt die Studie 1218.20 keinen Vergleich der beiden Wirkstoffe allein, sondern einen Vergleich zweier kombinierter Interventionen (Therapiestrategie plus Wirkstoff) dar. Es ist daher nicht sicher, dass die in der Studie beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind. Sie können auch allein durch die unterschiedlichen Therapiestrategien bedingt sein…* Bei dem Studiendesign der Studie 1218.20 handelt es sich nicht um unterschiedliche Therapiestrategien, sondern um einen doppelblinden, doppelt-dummy Vergleich zweier Medikamente, die gemäß	Das Vorgehen in der Studie 1218.20, Linagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. in 4-wöchigen Schritten vorsichtig aufzudosieren, entspricht dem Zulassungsstatus von Glimepirid und der zum Zeitpunkt der Studie für Linagliptin angestrebten Zulassung. Daher wird die Studie 1218.20 für die Bewertung von Linagliptin berücksichtigt. Mit der zielwertgerichteten Therapie im Glimepirid-Arm zu Beginn der Studie wurde eine intensive antidiabetische Therapie verfolgt. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes im Glimepirid-Arm zu beobachten. Im Linagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den Vorgaben der in der Fachinformation beschriebenen zugelassenen Indikation und Dosierung eingesetzt und direkt miteinander verglichen wurden. Die Tatsache, dass Glimepirid titriert wurde, ist kein spezifisches Charakteristikum des Studiendesigns, sondern ist der sachgerechten Anwendung von Glimepirid gemäß Zulassung geschuldet. Wie aus der Fachinformation von Glimepirid zu ersehen ist (Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung), kann bei Patienten, bei denen mit der maximalen Tagesdosis von Metformin alleine keine ausreichende Stoffwechseleinstellung erzielt wird, eine Kombinationstherapie mit Glimepirid eingeleitet werden. Während die Metformin-Dosierung beibehalten wird, **beginnt die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosis, die dann in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise bis zur maximalen Tagesdosis erhöht wird.** Die Anfangsdosis beträgt laut Fachinformation 1 mg Glimepirid pro Tag. Bei ausreichender Stoffwechseleinstellung sollte diese Dosierung in der Therapie beibehalten werden. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise, in Intervallen von etwa 1 bis 2 Wochen, auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden. Unter bestimmungsgemäßen Gebrauch traten in der Studie 1218.20 unter Glimepirid vermehrt schwerwiegende zerebrale Ereignisse auf.	Bereiches lagen. Zwar trat auch im Linagliptin-Arm anfänglich eine Senkung der HbA1c-Werte ein. Diese war in Relation zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz der HbA1c-Werte war zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant. Es ist anzunehmen, dass die unterschiedlichen Therapiestrategien für Glimepirid und Linagliptin in der Anfangsphase der Studie im Glimepirid-Arm zu einer stärkeren Blutzuckersenkung und damit erhöhten Hypoglykämierisiko führten. Gestützt wird diese Annahme durch den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien, wie er vom IQWiG für Hypoglykämien höheren Schweregrades in der gesamten Studienpopulation dokumentiert wurde. Er korrespondiert mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Hypoglykämien höheren Schweregrades traten insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie und häufiger unter Glimepirid auf.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auch im Linagliptin+Metformin-Arm wurden die Patienten „titriert“, allerdings mit Placebo, da Linagliptin (feste Dosierung laut Zulassung) in seiner Dosierung nicht angepasst werden muss. Hätte der pU die zulassungskonforme Dosierung und Auftitrierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gewählt, wäre der Vergleich aus juristischen und ethischen Erwägungen nicht adäquat gewesen. Eine Abweichung von der zulassungskonformen Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie würde darüber hinaus den Forderungen des G-BA gemäß §6 Abs. 3 Nr. 1 VerfO widersprechen. Vergleichbares trifft im Übrigen auch für eine Therapie mit Insulin zu, bei der in der Regel ebenfalls Dosisanpassungen in Abhängigkeit der Blutglukosewerte notwendig sind. Dabei sind Zielwerte der Nüchternglukose zwischen 100 und 120 mg/dL üblich (Riddle; NVL T2D 2012, AkdÄ). Dies entspricht auch der Definition der ADA, die ab 110 mg/dL eine IFG (impaired fasting glucose) und ab 126 mg/dL einen Diabetes mellitus definiert. Demnach entspricht ein Wert von 110 mg/dL einem normnahen Zielwert der Plasmaglucose, nicht jedoch einer exzessiven Senkung des Blutzuckers. Die Titration von Glimepirid wurde somit in der Studie 1218.20 lege artis nach üblichen Zielwerten vorgenommen. Vorgeschlagene Änderung: Die im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs angewen-	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dete Titrierung der Sulfonylharnstoffe ist als Standardvergleich anzuerkennen und die Ergebnisse der Studie 1218.20 sind für die Bewertung zuzulassen.	
Seite 11	Anmerkung: In der Studie 1218.20 war es möglich, Patienten in die Studie aufzunehmen, welche mit Metformin und maximal einem weiteren oralen Antidiabetikum vorbehandelt und nicht ausreichend glykämisch eingestellt waren. Das Institut betrachtet Patienten, die mit Metformin in Kombination mit einem weiteren oralen Antidiabetikum vorbehandelt waren, als nicht zulassungskonform behandelt, da Linagliptin in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, zugelassen ist. In Anbetracht der Tatsache, dass das zweite orale Antidiabetikum 8 Wochen vor der Randomisierung abgesetzt wurde und Patienten somit für 8 Wochen unter einer Metformin-Monotherapie eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle hatten, bevor diese randomisiert werden konnten, teilen wir die Ansicht des Instituts nicht, dass die Studienpopulation nicht der Zulassungspopulation entspricht. Dieses Vorgehen ist in der klinischen Entwicklung üblich, wird von der Zulassungsbehörde EMA akzeptiert und in den EMA bzw. FDA-Leitlinien für die Durchführung klinischer Studien bei Typ-2-Diabetes beschrieben.	Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat bestätigt, dass eine vorausgegangene Kombinationstherapie durch die Indikationsformulierung nicht ausgeschlossen ist. Abweichend vom IQWiG hat der G-BA daher eine Auswertung der gesamten Studienpopulation der mit dem Dossier vorgelegten Studie 1218.20 durchgeführt.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Die Nutzenbewertung sollte auf Basis der gesamten Studienpopulation der Studie 1218.20 erfolgen.	
Seite 20	Anmerkung: Das Institut erklärt, der pU leite auf Grundlage der placebokontrollierten Studie zur Monotherapie einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Linagliptin **gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.** Desgleichen leitet der pU auf Grundlage einer placebokontrollierten Studie einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Dreifachtherapie ab. Das Institut gibt eine entscheidende inhaltliche Präzisierung derjenigen Patientengruppen, für die ein therapeutischer Zusatznutzen besteht, nicht korrekt wieder, denn das pU beansprucht für die Monotherapie sowie für die Dreifachtherapie mit Linagliptin nur einen Zusatznutzen in derjenigen Sub-Populationen, die sich für die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht eignet.: Unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien, G-BA-Therapiehinweise und Zulassungen leitet der pU nämlich eine Alleinstellung („Solitärstatus“) von	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. Nach dem im Stellungnahme befindlichen Entwurf eines Therapiehinweise zu den Gliptinen wird ihr Einsatz nur für besondere Einzelfallkonstellationen als wirtschaftlich betrachtet:

Stellungnehmer:

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
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.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>Linagliptin in der Behandlung der in Modul 3 beschriebenen Sub-Populationen ab und begründet damit die Existenz eines Zusatznutzens im Vergleich zu den (fehlenden) Behandlungsalternativen.“

Tabelle 4-160: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens
<table><tr><th>Bezeichnung der Patientengruppen</th><th>Ausmaß des Zusatznutzens</th></tr><tr><td>Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichte und Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert war und die nicht für eine Therapie mit Sulfonylharnstoff geeignet sind (Monotherapie)</td><td>Nicht quantifizierbar</td></tr><tr><td>Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichten (Kombination mit Metformin)</td><td>Beträchtlich</td></tr><tr><td>Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie bestehend aus Metformin und Sulfonylharnstoff zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichten und noch nicht für eine Therapieeskalation auf Insulin geeignet sind (Kombination mit Metformin + Sulfonylharnstoff)</td><td>Nicht quantifizierbar</td></tr></table>
Wir teilen die Ansicht des pU, dass es Patienten gibt, welche sich aufgrund von Kontraindikationen, Nebenwirkungen oder anderer Umstände nicht für eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen eignen bzw. bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist. Nationale und internationale Leitlinien sehen DPP4 Inhibitoren in dieser Konstellation als eine Behandlungsoption.</td><td>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.

Der nachgewiesene Langzeitnutzen und das Hypoglykämierisiko einer Insulintherapie sind dabei abzuwägen gegen den unbekannten Langzeitnutzen und -schaden einer Kombinationstherapie mit Gliptinen.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.

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</td></tr>
</table>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der Teilpopulation, für die sich die Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht eignet und aktives Auseinandersetzen mit der vorgelegten Evidenz.	gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Mehrere Alternativen bestehen nicht. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.
Seite 40/41	Anmerkung: Der pU stuft eine Gewichtszunahme unter antidiabetischer Behandlung als unerwünschtes Ereignis ein und betrachtet sie als patientenrelevanten Endpunkt. Das Institut folgt dieser Einstufung nicht. Dazu führt das Institut aus: *Die blutzuckersenkende Behandlung kann per se und unabhängig von sonstigen substanzspezifischen Effekten Einfluss auf den Gewichtsverlauf haben, da bei Blutzuckerwerten oberhalb der sogenannten Nierenschwelle Glukose über die Niere ausgeschieden wird, was mit einem Energieverlust verbunden ist. Gewichtsveränderungen bilden daher Nutzen oder Schaden der blutzuckersenkenden Behandlung nicht ab. Darüber hinaus ist unklar, ob für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus eine Gewichtsreduktion in „normale“ Bereiche überhaupt mit einer Reduktion des Risikos für Folgeerkrankungen verbunden ist. Be-*	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	obachtungsstudien zeigen, dass das Mortalitätsrisiko für diese Patienten mit „normalen“ BMI-Werten höher ist als für solche mit höheren BMI-Werten (Bereich 25 bis 30 kg/m^2). Vom pU wurden keine Studien dafür vorgelegt, dass eine Gewichtsreduktion in dem in den Linagliptinstudien beobachteten Ausmaß und in dem untersuchten BMI-Bereich ein valides Surrogat für die Reduktion von Folgekomplikationen darstellt. Die Ergebnisse zu Gewichtsveränderungen werden zur Information jedoch ergänzend dargestellt.“ Eine Gewichtszunahme wird bei Typ-2-Diabetikern in der Literatur allgemein als unerwünscht angesehen und ist ein bekannter Nebeneffekt der Sulfonylharnstofftherapie. Die gängigen Diabetes-Leitlinien stufen eine Gewichtszunahme ebenfalls als nicht erstrebenswert ein und sehen sie als patientenrelevant an. So steht in der Entwurfsfassung der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes“ und in der evidenzbasierten Leitlinie der DDG „Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2“, dass ein HbA1c nahe 6,5 % nur dann angestrebt werden sollte, wenn „Hypoglykämien, insbesondere schwere weitgehend vermieden werden“ und „der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht“. Als Evidenz wird hierbei in der DDG-Leitlinie auf die Ergebnisse der ACCORD- und ADVANCE-Studien verwiesen.	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der gewichtsbeeinflussende Effekt der renalen Glucoseausscheidung oberhalb der Nierenschwelle ist für die Gewichtsentwicklung der Patienten der Linagliptin-Studie 1218.20 irrelevant, da diese Patienten effektiv antihyperglykämisch behandelt wurden, sodass Blutzuckerwerte oberhalb der Nierenschwelle gar nicht oder allenfalls nur für sehr kurze Zeit vorgelegen haben können. Der Gewichtseffekt der renalen Glucoseausscheidung ist in dieser Population also vernachlässigbar klein und in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (kein klinisch relevanter Unterschied der Blutzuckereinstellung gemessen am HbA_{1c}). Da also die renale Glucoseausscheidung Unterschiede in der Gewichtsentwicklung der beiden Behandlungsgruppen nicht erklären kann, kann von unterschiedlichen substanzspezifischen Effekten von Linagliptin bzw. Glimepirid auf das Körpergewicht ausgegangen werden. Negative substanzspezifische Wirkungen von Sulfonylharnstoffen entsprechen auch dem aktuellen Stand der Forschung. So wird im aktuellen Entwurf der Nationalen Versorgungsleitlinie Therapieplanung bei Typ -2-Diabetes ausgeführt: „Viele retrospektive Analysen zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne Metformin zeigen ... signifikante Steigerungen kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität. Zusätzlich weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes inakzeptabel ist: **Gewichtzunahme** und Gefahr schwerer und prolongierter, teilweise letaler Hypoglykämien...“ (S. 49). Die Befunde der Studie 1218.20	In der Konsultationsfassung 2012 der NVL konnte bei einzelnen Schritten der Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes keine Einigung erreicht werden. DDG und DGIM empfehlen ab Stufe 2 des Therapiealgorithmus in einigen Punkten ein vom gemeinsamen Vorschlag der AkdÄ und der DEGAM abweichendes therapeutisches Vorgehen. Der Stellenwert der Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid) wird unterschiedlich beurteilt. Zitiert wird hier aus dem Therapiealgorithmus von DDG/DGIM. Im Therapiealgorithmus AkdÄ/DEGAM wer-

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sind somit nicht überraschend, sondern fügen sich in den Stand der Forschung ein. Die höhere Mortalität von normalgewichtigen Diabetikern (BMI < 25) im Vergleich zu leicht übergewichtigen Diabetikern (BMI 25-30) in der vom Institut zitierten Beobachtungsstudie lässt sich, wie auch die Autoren in der Diskussion ihrer Ergebnisse ausführen, durch unterschiedliche Pathomechanismen des Typ-2-Diabetes bei Normal- und Übergewichtigen erklären. Dieses Argument trifft auf die Population der Studie 1218.20 nicht zu, da der mittlere Ausgangs-BMI der Studienpatienten bei etwa 30 lag. Bei so einer Population ist die Vermeidung einer weiteren Gewichtszunahme (wie z.B. aufgrund einer Sulfonylharnstofftherapie) patientenrelevant, da, wie z.B. eine große epidemiologische Studie aus Schottland zeigte, eine BMI-Zunahme ausgehend von einem Wert von 30 mit höherer Mortalität assoziiert ist (U-förmige Mortalitätskurve bei Typ-2-Diabetikern). Darüber hinaus sei darauf verwiesen, dass das IQWiG in früheren Nutzenbewertungen selbst für unerwünschte Arzneimittelwirkungen auch Gewichtszunahme als patientenrelevanten Endpunkt verwendet hat: „Veränderungen im Körpergewicht bzw. BMI treten häufig bei einer Behandlung mit blutzuckersenkenden Medikamenten auf und werden als unerwünschtes Ereignis eingestuft“ (IQWiG-Projekt A05-05A: Nutzenbewertung Glitazone zur Behand-	den in Stufe 2 des Therapiealgorithmus Humaninsulin bzw. Glibenclamid (Sulfonylharnstoff) aufgrund ihres Nutzennachweises in klinischen Endpunktstudien vorrangig genannt (S.47 NVL Konsultationsfassung; abgerufen am 14. Januar 2013).

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lung des Diabetes mellitus Typ 2); „Ein unter vielen Blutzucker senkenden Therapien regelmäßig auftretendes unerwünschtes Ereignis ist eine Gewichtszunahme.“ (IQWiG-Projekt A05-23: Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide). Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der Vermeidung einer Gewichtszunahme als patientenrelevanten Endpunkt.	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Surrogate müssen entsprechend validiert werden. Die Gewichtsreduktion ist ein Surrogatparameter. Sofern sie z.B. zu einer maßgeblichen Verbesserung der Lebensqualität führt, wird sie durch den patientenrelevanten Endpunkt Lebensqualität erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer hat dies nicht belegt.
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.8 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	17.12.2012
Stellungnahme zu	Linagliptin / Trajenta®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme zum Bedarf einer regelmäßigen Blutzuckerkontrolle und dem regelhaften Einsatz von Blutzuckerteststreifen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die eine Insulintherapie benötigen. Entgegen der Einschätzung des IQWiG bei der Nutzenbewertung von Linagliptin vom 03. Dezember 2012, ist MSD der Meinung, dass eine Selbstkontrolle der Blutzuckerwerte mittels Blutzuckerteststeifen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter einer bestehenden Insulintherapie medizinisch gerechtfertigt und notwendig ist. In der Versorgungspraxis spiegelt sich dies durch die regelhafte Verordnung von Blutzuckerteststreifen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung wider. Nachfolgend sind unsere Argumente dargestellt: 1) In der Fach- und Gebrauchsinformation[1] zu Humaninsulin findet sich folgender Hinweis zur Anwendung: „Der Arzt muss dem Patienten erläutern, wann und wie oft dieser Blutzuckermessungen und, falls notwendig, Urintests auf Ketonkörper durchführen soll." Entgegen der Argumentation des IQWiG beinhaltet diese Formulierung nicht die Frage „ob", sondern „wann und wie oft" die	Die Kosten für Blutzuckerteststreifen werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, keine Blutzuckermessstreifen bei den zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen berücksichtigt wurden. Für eine Wirksamkeit von Linagliptin muss die Betazellfunktion des Pankreas bzw. Insulineigenproduktion zumindest teilweise noch erhalten sein. Diese Diabetiker benötigen in der Regel keine intensivierte Insulintherapie(ICT). Eine Insulinpumpentherapie (CSII) kommt nur für Typ 1 Diabetiker in Betracht. Bei weniger aufwändigen Insulintherapien (BOT, SIT, CT) sind bei stabiler Stoffwechsellage 1-3 Blutzuckerkontrollen täglich ausreichend. Aufgrund der Intransparenz der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
regelhafte Blutzuckermessung erfolgen soll. Folglich wird hier die Notwendigkeit der Selbstkontrolle von Blutzuckerwerten mittels Blutzuckerteststeifen bei der Anwendung von Humaninsulin nicht in Frage gestellt. 2) Insulintherapien, insbesondere die „intensivierten“ Insulintherapieregime, bergen ein hohes Risiko für gefährliche Hypoglykämien. Andererseits kann eine nicht optimale Behandlung in Form von häufigen Hyperglykämien zu einem schnelleren Fortschreiten der Erkrankung bzw. Folgekomplikationen führen. Beide Situationen erfordern somit eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers. Die notwendige Anpassung der Insulindosis bei Hyperglykämie (integraler Bestandteil der intensivierten Insulintherapie) oder die zusätzliche Einnahme eines kohlenhydrathaltigen Snacks zur Vermeidung von Hypoglykämien hat somit eine hohe Therapierelevanz und setzt regelmäßige Blutzuckermessungen voraus. Dies ist auch der Fall, wenn Patienten stabil auf eine Insulindosis eingestellt sind, da unterschiedliche Lebens- und Alltagssituationen den Insulinbedarf signifikant ändern können. In den Fach- und Gebrauchsinformationen unterschiedlicher Humaninsulinhersteller wird eindeutig darauf Bezug genommen. So findet sich in der Fach- und Gebrauchsinformation zu Humaninsulin der Firma B. Braun Melsungen AG exemplarisch folgender Hinweis:	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„Begleiterkrankungen, vor allem Infektionen, fieberhafte Erkrankungen sowie emotionaler Stress, erhöhen in der Regel den Insulinbedarf des Patienten. *Eine Nieren- oder Leberfunktionsstörung kann den Insulinbedarf verringern. Eine Dosisanpassung kann auch bei gesteigerter körperlicher Aktivität oder einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten erforderlich sein.* *Eine Dosisanpassung kann auch bei der Umstellung des Patienten von einem Insulinpräparat auf ein anderes notwendig sein (siehe Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).“* Darüber hinaus kann die gleichzeitige Einnahme von anderen bei dieser Patientengruppe gängigen Medikamenten wie Betablocker, ACE-Hemmer, Salicylate etc. die Gefahr für Hypoglykämien erhöhen und somit die Notwendigkeit der regelmäßigen Blutzuckermessungen verstärken. 3) Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist unter der Rubrik *Arzneimittel* im Bereich *Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse* folgender Text[2] zu finden: ***„Insulinpflichtige Diabetiker nicht betroffen*** *Patientinnen und Patienten, die Insulin spritzen (hierzu gehören alle Typ 1-Diabetiker und ein kleiner Teil der Typ 2-Diabetiker),*	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sind von der Regelung nicht betroffen. Insulinpflichtige Diabetiker sind darauf angewiesen, dass sie ihrem Körper zum Teil mehrfach täglich vor den Mahlzeiten über Spritzen oder mit Hilfe einer Pumpe Insulin zuführen. Zuvor müssen die Patientinnen und Patienten ihren Blutzuckerwert selbst messen, damit sie die Menge an Insulin möglichst präzise an den aktuellen Bedarf anpassen können. Deshalb benötigt diese Patientengruppe Blutzuckerteststreifen; die Kosten dafür werden weiterhin uneingeschränkt von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen.“ Damit erkennt auch der Gemeinsame Bundesausschusses bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer Insulintherapie das Erfordernis einer Blutzuckerwertmessung mittels Blutzuckerteststreifen an und erlaubt die uneingeschränkte Verordnung durch die GKV. 4) Auch in der Übersichtarbeit von Nauck et al., 2009, im Deutschen Ärzteblatt[3] wird die medizinische Notwendigkeit einer regelhaften Blutzuckerselbstkontrolle dargestellt und begründet. Folglich bedarf unseres Erachtens die Einschätzung des IQWiG bezüglich der zu berücksichtigenden GKV-Zusatzkosten für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die eine Insulintherapie benötigen, einer entsprechenden Korrektur durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1) Fach- und Gebrauchsinformation zu Humaninsulin 100 I.E./ml, B. Braun Melsungen AG, Stand: März 2007.

2) Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses, Aufruf am 14.12.2012; Link:

   http://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung/teststreifen/

3) Nauck MA, El-Ouaghlidi A, Vardarli I: *Blutzuckerselbstkontrolle bei Diabetes mellitus*, Deutsches Ärzteblatt 2009, 37: 587-594.

5.9 Stellungnahme Professor Schnell u.a., Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Datum	21. 12. 2012
Stellungnahme zu	Linagliptin / Trajenta®
Stellungnahme von	Prof. Oliver Schnell Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg *oliver.schnell@lrz.uni-muenchen.de* Prof. Dr. Hellmut Mehnert Ehrenvorsitzender Dachverband Endokrinolgie/ Diabetologie und Ehrenvorsitzender Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg Priv.-Doz. Dr. Martin Füchtenbusch Internist - Endokrinologie und Diabetologie Diabeteszentrum am Marienplatz, München und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Priv.-Doz. Dr. Michael Hummel Diabetologische Schwerpunktpraxis Rosenheim und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: O. Schnell et al.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
DPP-IV Inhibitoren sind heute ein fest etablierter Bestandteil der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Sie zeichnen sich durch eine Gewichtsneutralität und ein geringes Hypoglykämierisiko im Vergleich zu anderen Substanzklassen aus. Weltweit liegen vielfältige praktische Erfahrungen vor. Gerade Patienten, die ein erhöhtes Hypoglykämierisiko aufweisen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber Metformin vorliegt, profitieren von der Behandlung mit DPP-IV-Inhibitoren. Damit bilden DPP-IV-Inhibitoren auch eine Alternative zu der ansonsten unverzichtbaren Einstellung mit Insulin, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko, einer Gewichtszunahme und erhöhten Kosten einhergeht. DPP-IV-Inhibitoren sind heute fester Bestandteil nationaler und internationaler Leitlinien. Mit Linagliptin liegt der erste DPP-IV Inhibitor vor, der aufgrund der fehlenden Nierenausscheidung bei reduzierter glomerulärer Filtrationsrate nicht angepasst werden muss. Das IQWiG beanstandet, die für die Nutzenbewertung vorgelegte Studie 1218.20 hätte bezüglich der Zweifachtherapie (Add-on zu Metformin) nicht den verlangten Vergleich Linagliptin vs. Glimepirid erbracht, sondern zwei unterschiedliche Therapiestrategien – Standarddosierung vs. Zielwert-gesteuerte Titrierung der Dosis – verglichen. Deshalb sei nach Darstellung des IQWiG unklar, ob die niedrigere Rate von Hypoglykämien und kardiovaskulären Endpunkten in der Linagliptin-Gruppe auf die Substanz oder auf	Das Vorgehen in der Studie 1218.20, Linagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. in 4-wöchigen Schritten vorsichtig aufzudosieren, entspricht dem Zulassungsstatus von Glimepirid und der zum Zeitpunkt der Studie für Linagliptin angestrebten Zulassung.

Stellungnehmer: O. Schnell et al.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Therapiestrategie zurückzuführen ist. Diese Aussage ist nicht nachvollziehbar, da die Substanzen in der Studie entsprechend dem üblichen klinisch-praktischen Vorgehen [1,2] angewendet wurden. Die Dosis von Sulfonylharnstoffen muss aufgrund ihres Hypoglykämierisikos aus Sicherheitsgründen unbedingt angepasst werden. Dies stellt die gängige klinische Praxis dar. Darüberhinaus ist es völlig unstrittig, dass in der zuvor genannten Studie zwingend eine graduelle Dosissteigerung des Glimepirids erfolgen musste, um die Zustimmung der Ethikkommission zu erhalten, die Studie überhaupt durchführen zu können. Linagliptin ist ohne Dosisanpassung mit einer Dosis von 5 mg zugelassen. Damit vergleicht die Studie gängige und in der Praxis übliche Therapiestrategien.	Daher wird die Studie 1218.20 für die Bewertung von Linagliptin berücksichtigt. In der Studie sind sowohl schwere als auch nicht schwere Hypoglykämien im Linagliptin-Arm gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener aufgetreten. Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen. Allerdings ist zu beachten, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Mit der zielwertgerichteten Therapie im Glimepirid-Arm zu Beginn der Studie wurde eine intensive antidiabetische Therapie verfolgt. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes im Glimepirid-Arm zu beobachten. Im Linagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im Linagliptin-Arm anfänglich eine Senkung der HbA1c-Werte ein. Diese war in Relation zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz der HbA1c-Werte war zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant. Es ist anzunehmen, dass die unterschiedlichen Therapiestrategien für Glimepirid und Linagliptin in der Anfangsphase der Studie im Glimepi-

Stellungnehmer: O. Schnell et al.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rid-Arm zu einer stärkeren Blutzuckersenkung und damit erhöhten Hypoglykämierisiko führten. Gestützt wird diese Annahme durch den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien, wie er vom IQWiG für Hypoglykämien höheren Schweregrades in der gesamten Studienpopulation dokumentiert wurde. Er korrespondiert mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Hypoglykämien höheren Schweregrades traten insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie und häufiger unter Glimepirid auf. Es ist es somit nicht auszuschließen, dass die unterschiedlichen Therapieeffekte durch die unterschiedlichen Therapiestrategien für die eingesetzten Wirkstoffe Glimepirid und Linagliptin induziert worden sind. Weiter führt die EMA im EPAR aus, dass die Nicht-Unterlegenheit bezüglich der HbA1c-Werte anhand des vorab festgesetzten Therapieunterschiedes (Grenze für Nicht-Unterlegenheit) von 0,35% zwischen den beiden Armen nachgewiesen sei. Die EMA kritisiert jedoch, dass die vorab gesetzte Nicht-Unterlegenheitsgrenze zu weit gewählt sei. Die klinische Relevanz des prospektiv festgelegten Nicht-Unterlegenheits-Kriteriums muss in diesem Zusammenhang kritisch hinterfragt werden. Die Messung eines Blutzucker-Werts zu einem festgesetzten Zeitpunkt (hier nach 2 Jahren) ist als weniger patientenrelevant anzusehen als die Betrachtung der Blutzuckersenkung während des gesamten Zeitraums von 2 Jahren. Über diesen Zeitraum senkt Glimepirid den HbA1c-Wert signifikant stärker als Linagliptin. Hinzu kommt, dass das blutzuckersenkende Potential von Glimepirid nicht voll ausgeschöpft werden konnte, da eine Dosiserhöhung nach der Titrationsphase (bis Woche 12) nicht erlaubt war. Im Linagliptin-Arm beendeten 5,8% der Patienten und im Glimepirid-Arm 1,9% der Patienten die Studie wegen fehlender Wirksamkeit. Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c (6,5%) am unteren Ende des laut Leitlinien empfoh-

Stellungnehmer: O. Schnell et al.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%. Daher erscheint fraglich, ob überhaupt für einen Teil der Patienten eine Therapieintensivierung angezeigt war.
Überdies lässt das IQWiG zahlreiche Belege außer Acht, die den Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko attestieren – darunter ein systematischer Review über 216 Studien [3-5]. Bei adipösen Diabetikern unter Glibenclamid-Therapie betrug die jährliche Hypoglykämie-Rate im 10-Jahres-Follow-up der UKPD (United Kingdom Prospective Diabetes)-Studie immerhin 17,5 % [6], obwohl die Stoffwechseleinstellung nach heutigen Maßstäben eher sogar im mäßig hyperglykämischen Bereich angesiedelt war. Hingegen generieren GLP-1-basierte Therapieansätze kein substanzeigenes Hypoglykämie-Risiko [7-11]. Dies bestätigt auch eine kürzlich in Lancet publizierte zweijährige Studie, die Linagliptin und Glimepirid als Kombinationspartner von Metformin verglichen hat [12]. 777 Patienten wurden mit Linagliptin (5 mg täglich) und 775 Patienten mit Glimepirid (1–4 mg täglich) behandelt. Hypoglykämien waren bei 58 (7%) Patienten der Linagliptin-Gruppe und bei 280 (36%) Patienten der Glimepirid-Gruppe zu verzeichnen (p<0.0001) [12]. Auch ernsthafte Hypoglykämien waren unter Linagliptin seltener als unter dem Sulfonylharnstoff (1 [<1%] vs. 12 [2%] Patienten) [12].	In der Studie von Holmann 2008, Zitat [6], werden keine Hypoglykämieraten im 10 Jahres Follow-up der UKPDS berichtet, sondern Risikoreduktionen für kardio- und mikrovaskuläre Endpunkte. Die Risikoreduktionen für mikrovaskuläre Endpunkte blieben im intensiven Therapiearm der UKPDS in der Nachbeobachtungsphase für die mit Sulfonylharnstoff und Insulin behandelten Patienten bestehen. Die zitierte Hypoglykämierate stammt aus der Publikation UKPDS 34 1998: “Over 10 years of follow-up among patients taking therapy as allocated, the proportions of patients per year who had one or more major hypoglycaemic attacks in the conventional, chlorpropamide, glibenclamide, insulin, and metformin groups were 0.7 %, 0.6 %, 2.5 %, 0.3 %, and 0 % respectively; for any hypoglycaemic episode the corresponding proportions were 0.9 %, 12.1 %, 17.5 %, 34.0 %, and 4.2 %.” Der systematische Review von Bolen et al. 2007 [3] berichtet Hypoglykämieraten von Sulfonylharnstoffen versus Metformin und Glitazonen und konstatiert eine absolute Differenz zwischen Metformin und Glitazonen versus SH von 5-10%, Gliptine werden nicht untersucht.

Stellungnehmer: O. Schnell et al.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	[38] Zoungas 2010: sekundäre Auswertung der ADVANCE –Studie untersucht retrospektiv den Zusammenhang zwischen dem Auftreten schwerer Hypoglykämien und vaskulären Ereignissen. Die Autoren finden eine Assoziation zwischen dem Auftreten vaskulärer Ereignisse (inklusive Tod kardiovaskulärer und jeglicher Ursache) und Hypoglykämien. Dabei zeigt sich weder ein zeitlicher Zusammenhang noch ein dosisabhängiger Effekt (Anzahl der Hypoglykämien). Sie schlussfolgern ein kausaler Zusammenhang zwischen schweren Hypoglykämien und schwerwiegenden vaskulären Ereignissen könne nicht ausgeschlossen werden, wahrscheinlicher sei aber, dass schwerwiegende Hypoglykämien ein Marker für eine Anfälligkeit für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sei. Bei Zitat [12] handelt es sich um die Studie 1218.20, die 2012 im Lancet von Gallwitz et al. berichtet wurde.
Schwere Hypoglykämien sind mit einem deutlichen Anstieg des Risikos für größere makrovaskuläre und mikrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache sowie Demenz verbunden [13,14]. Eine umfangreiche Analyse mit mehr als 100.000 Patienten konnte darüber hinaus ein spezifisches kardiovaskuläres Risiko der Therapie mit Glimepirid im Vergleich mit Metformin evaluieren [15]. Bei Patienten ohne Myokardinfarkt in der Vorgeschichte waren die Gesamtmortalität (HR 1.27 [1.18–1.36; p < 0.001]), die kardiovaskuläre Mortalität (HR 1,26 [1,14–1,39; p = 0.001]) und der kombinierte Endpunkt aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und	

Stellungnehmer: O. Schnell et al.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kardiovaskulär bedingtem Tod (1,29 [1,20–1,39: p < 0.001]) erhöht [15]. Demgegenüber ergab eine Metaanalyse von 70 Studien mit mehr als 40.000 Patienten, dass DPP-4-Inhibitoren das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Plazebo und anderen Blutglukose-senkenden Substanzen reduzieren [16]. Für größere kardiovaskuläre Ereignisse betrug das relative Risiko unter DPP-4-Hemmung 0,71, für Myokardinfarkte 0,77 und für Schlaganfälle sowie Gesamtmortalität 0,60 [16].	
Das IQWiG zieht aber nicht nur das von Glimepirid ausgehende substanzspezifische Hypoglykämie-Risiko in Zweifel. Überdies beschränkt es seine Betrachtung vorzugsweise auf erstmalig auftretende Hypoglykämien. Auch hierbei werden wissenschaftliche Erkenntnisse nicht berücksichtigt. Mit jeder einzelnen schweren hypoglykämischen Episode steigt das Risiko einer demenziellen Entwicklung, wie eine longitudinale Studie mit annähernd 17.000 Typ 2 Diabetikern in einem mittleren Alter von 65 Jahren belegt [14]. Bei Patienten mit einer hypoglykämischen Episode war das relative Risiko um den Faktor 1,26 erhöht, nach der zweiten Episode um den Faktor 1,8 und nach der dritten Episode um den Faktor 1,94 [14].	Der pU berichtet in seinem Dossier nur erstmalig auftretenden Hypoglykämien, sodass das IQWiG keine andere Auswertung vornehmen konnte. Die Anzahl erstmalig auftretender Hypoglykämien entspricht dem Endpunkt Anzahl Patienten mit einer oder mehr Hypoglykämien, wie er in vielen Studien üblicherweise berichtet wird.
Aus dem im Vergleich zu Glimepirid deutlich niedrigeren Hypoglykämie-Risiko und dem günstigeren kardiovaskulären Risikoprofil ist zweifelsfrei ein deutlicher Zusatznutzen des DPP-4-Hemmers abzuleiten.	Langzeitdaten für Linagliptin zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung

Stellungnehmer: O. Schnell et al.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Patienten dringend erforderlich. In der Gesamtschau ergibt sich daher kein Zusatznutzen von Linagliptin in der Kombinationstherapie mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin).
Das IQWiG hat 458 Patienten der Studie 1218.20 aus der Analyse ausgeschlossen. Das IQWiG führt aus, dass diese Patienten mit 2 oder mehr oralen Antidiabetika vorbehandelt wurden, weshalb eine Kombinationstherapie mit Linagliptin plus Metformin nicht der Zulassung entspreche. Linagliptin ist jedoch unabhängig von der vorausgegangenen Medikation für die Kombination mit Metformin zugelassen.	Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat bestätigt, dass eine vorausgegangene Kombinationstherapie durch die Indikationsformulierung nicht ausgeschlossen ist. Abweichend vom IQWiG hat der G-BA daher eine Auswertung der gesamten Studienpopulation der mit dem Dossier vorgelegten Studie 1218.20 durchgeführt
Bezüglich der Evaluierung des Zusatznutzens einer Dreifachtherapie mit Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff nennt das IQWiG als zweckmäßige Vergleichstherapie die Kombination aus Humaninsulin und Metformin. Dies ist nur schwer nachvollziehbar, weil das IQWiG hier seiner eigenen Argumentation zu widersprechen scheint: In seiner Bewertung der Studie 1218.20 (Zweifachtherapie) führt das IQWiG aus, die Nutzenbewertung würde dadurch unmöglich gemacht, dass zwei unterschiedliche Therapiestrategien verglichen (BZ-gesteuerte vs. Therapie ohne konkreten BZ-Zielwert) werden. Folgt man dieser Argumentation, müsste die Kombination Humaninsulin/Metformin als Vergleichstherapie für die Dreifachtherapie ausscheiden. Auch hier handelt es sich um den Vergleich unterschiedlicher Therapiestrategien.	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 gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Mehrere Alternativen bestehen nicht. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Journal Article. Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs 1998;55:563-584

2. Journal Article. Gallwitz B. Linagliptin-a novel dipeptidyl peptidase inhibitor for type 2 diabetes therapy. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes 2012;5:1-11

3. Journal Article. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2007;147:386-399

4. Journal Article. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. Clin Diabetes 2006;24:115-121

5. Journal Article. Gabriely I, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. Cleve Clin J Med 2004;71:335-342

6. Journal Article. 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;359:1577-1589

7. Journal Article. Gomis R, Owens DR, Taskinen MR, et al. Long-term safety and efficacy of linagliptin as monotherapy or in combination with other oral glucose-lowering agents in 2121 subjects with type 2 diabetes: up to 2 years exposure in 24-week phase III trials followed by a 78-week open-label extension. Int J Clin Pract 2012;66:731-740

8. Journal Article. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care 2007;30:890-895

9. Journal Article. Blonde L, Dagogo-Jack S, Banerji MA, et al. Comparison of vildagliptin and thiazolidinedione as add-on therapy in patients inadequately controlled with metformin: results of the GALIANT trial--a primary care, type 2 diabetes study. Diabetes Obes Metab 2009;11:978-986

10. Journal Article. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. Diabetes Care 2009;32:1649-1655

11. Journal Article. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab 2011;13:65-74

12. Journal Article. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2012;380:475-483

13. Journal Article. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010;363:1410-1418

14. Journal Article. 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;301:1565-1572

15. Journal Article. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J 2011;32:1900-1908

16. Journal Article. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2012

5.10 Stellungnahme des BVND (Berufsverband niedergelassender Diabetologen Deutschlands)

Datum	17.12.12
Stellungnahme zu	Linagliptin/Trajenta®
Stellungnahme von	BVND (Berufsverband niedergelassender Diabetologen Deutschlands)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BVND (Dr. Gerhard Klausmann) für den Vorstand des BVND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
Der Berufsverband der niedergelassenen Diabetologen Deutschlands (BVND) lehnt die Stellungnahme des IQWiG zur Nutzenbewertung von Linagliptin als grob unwissenschaftlich und methodisch intransparent ab. In der Zwischenzeit werden in der Bundesrepublik mehr als 650.000 Patienten mit den auf dem Markt befindlichen DPP-Hemmern erfolgreich behandelt. Sollte diese Therapieform in Deutschland nicht mehr zur Verfügung stehen, würde das nicht nur eine weitere Einschränkung der Therapiemöglichkeiten für unsere Patienten bedeuten, sondern auch zur Folge haben, dass die meisten Patienten dann auf Insulin umgestellt werden müssten mit entsprechenden Konsequenzen für die Patienten (Gewichtszunahme, größeres Hypoglycämierisiko) und für die Kostenträger (deutlich höhere Kosten). Würde ein solcher Schritt Wirklichkeit werden, wäre diese eine weitere Eskalation in der Beschneidung der Patienten moderner Therapiemöglichkeiten.(1) Damit würde den Patienten in der Bundesrepublik nach den TCD's eine weitere Therapieoption genommen, von der weltweit gesehen viele Millionen Patienten profitieren.	(wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BVND (Dr. Gerhard Klausmann) für den Vorstand des BVND

Seite 4-6	Betreffend die Studie 1218.20, Vergleich Linagliptin versus Glimepirid	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Es wird kritisiert, dass in dieser Vergleichsstudie die Patienten im Glimepiridarm nach und nach eine Dosissteigerung erfahren haben, während im Linagliptinarm eine Standarddosierung gewählt wurde. Es sei daher nicht sicher, dass die in der Studie beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind. Die Effekte könnten auch alleine durch die unterschiedlichen Therapiestrategien bedingt sein. Dies ist aus Sicht des BVND wissenschaftlich nicht haltbar denn die Zulassung für Linagliptin ist eine Standarddosis und die Fachinformation für Glimepirid schreibt eine Dosissteigerung vor. Jede Ethikkommission würde ein solches Vorgehen zwingend einfordern, so dass eine Studie mit zwei gleichen Standarddosen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit nicht genehmigt würde. Vorgeschlagene Änderung: Es sind zwar initial zwei unterschiedliche Therapiestrategien. Die weitaus längste Studiendauer findet jedoch immer mit der gleichen Dosis statt. Dies entspricht dem Zulassungsstatus der einzelnen Substanzen und der Fachinformation und ist nicht zu beanstanden	Das Vorgehen in der Studie 1218.20, Linagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. in 4-wöchigen Schritten vorsichtig aufzudosieren, entspricht dem Zulassungsstatus von Glimepirid und der zum Zeitpunkt der Studie für Linagliptin angestrebten Zulassung. Daher wird die Studie 1218.20 für die Bewertung von Linagliptin berücksichtigt. Mit der zielwertgerichteten Therapie im Glimepirid-Arm zu Beginn der Studie wurde eine intensive antidiabetische Therapie verfolgt. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes im Glimepirid-Arm zu beobachten. Im Linagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im Linagliptin-Arm anfänglich eine

Stellungnehmer: BVND (Dr. Gerhard Klausmann) für den Vorstand des BVND

Seite 4-6	Betreffend die Studie 1218.20, Vergleich Linagliptin versus Glimepirid	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Senkung der HbA1c-Werte ein. Diese war in Relation zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz der HbA1c-Werte war zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

Stellungnehmer: BVND (Dr. Gerhard Klausmann) für den Vorstand des BVND

Seite 5		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Bei dieser Studie zeigt sich, dass Patienten die mit Linagliptin behandelt wurden ein deutlich verringertes Auftreten von lebensgefährlichen Unterzuckerungen und Herzinfarkten hatten. Hier wird nun die Studie in zwei Teile aufgeteilt. Einerseits die ersten 16 Wochen und andererseits der Rest der Studie, da die positiven Effekte	Langzeitdaten für Linagliptin zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Stellungnehmer: BVND (Dr. Gerhard Klausmann) für den Vorstand des BVND

Seite 5		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eher in den ersten 16 Wochen auftraten und sich danach der Unterschied nicht so deutlich zeigte. Dies ist aus unserer Sicht willkürlich. Eine schwere Hypoglycämie bleibt eine schwere Hypoglycämie mit dem entsprechenden Risiko. (2) Es wird argumentiert, dass die erheblichen Unterschiede in der Blutzuckersenkung zwischen den Behandlungsgruppen offenbar durch die einseitige Zielwertvorgabe für Glimepirid induziert wurde. Hier gibt es anzumerken, dass auch andere Studien mit Sulfonylharnstoffen einen ähnlichen Verlauf zeigen. (3,4) Die Gefahr für schwere Hypoglycämien liegt nicht in der Therapiestrategie sondern im Wirkmechanismus der Substanz. Dass zu einem späteren Zeitpunkt weniger Hypoglycämien im Glimepiridarm zu beobachten sind, liegt einzig allein daran, dass die Wirkung der Substanz nachlässt und nicht an einem Titrationsschema. Vorgeschlagene Änderungen: Die deutliche höhere Rate an schweren Hypoglycämien durch Glimepirid liegt an der Wirkweise der Substanz und zeigt den eindeutigen Zusatznutzen von Linagliptin. Dies gilt auch für cerebrovasculäre und kardiale Ereignisse.	In der Studie sind sowohl schwere als auch nicht schwere Hypoglykämien im Linagliptin-Arm gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener aufgetreten. Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen. Allerdings ist zu beachten, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Mit der zielwertgerichteten Therapie im Glimepirid-Arm zu Beginn der Studie wurde eine intensive antidiabetische Therapie verfolgt. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes im Glimepirid-Arm zu beobachten. Im Linagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-

Stellungnehmer: BVND (Dr. Gerhard Klausmann) für den Vorstand des BVND

Seite 5		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bereiches lagen. Zwar trat auch im Linagliptin-Arm anfänglich eine Senkung der HbA1c-Werte ein. Diese war in Relation zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz der HbA1c-Werte war zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant. Es ist anzunehmen, dass die unterschiedlichen Therapiestrategien für Glimepirid und Linagliptin in der Anfangsphase der Studie im Glimepirid-Arm zu einer stärkeren Blutzuckersenkung und damit erhöhten Hypoglykämierisiko führten. Gestützt wird diese Annahme durch den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien, wie er vom IQWiG für Hypoglykämien höheren Schweregrades in der gesamten Studienpopulation dokumentiert wurde. Er korrespondiert mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Hypoglykämien höheren Schweregrades traten insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie und häufiger unter Glimepirid auf. Es ist es somit nicht auszuschließen, dass die unterschiedlichen Therapieeffekte durch die unterschiedlichen Therapiestrategien für die eingesetzten Wirkstoffe Glimepirid und Linagliptin induziert worden sind. Auch die EMA stellt daher fest, dass bei einer geringeren blutzu-

Stellungnehmer: BVND (Dr. Gerhard Klausmann) für den Vorstand des BVND

Seite 5		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ckersenkenden Wirksamkeit von Linagliptin sein positiver Effekt auf die Hypoglykämierate überschätzt worden sein könnte.

Stellungnehmer: BVND (Dr. Gerhard Klausmann) für den Vorstand des BVND

Seite 11		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Hier wird angeführt, dass etwa 30 Patienten mit zwei oder mehreren oralen Antidiabetika vorbehandelt waren und somit nur ca. 70 Prozent der Studienpopulation zulassungskonform behandelt wurden (Vorbehandlung mit Metformin alleine). Die Studie umfasst jedoch eine 6-wöchige Wash-out-Phase für Patienten, die zusätzlich zu Metformin mit einem oder mehreren weiteren oralen Antidiabetika vorbehandelt waren sowie eine 2-wöchige Run-in-Phase mit Placebo sowie eine Behandlungsperiode von 104 Wochen.	

Stellungnehmer: BVND (Dr. Gerhard Klausmann) für den Vorstand des BVND

Seite 11		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus unserer Sicht ist eine Reduzierung der Studienpopulation auf lediglich 70 Prozent, die mit Metformin vorbehandelt waren, nicht nachzuvollziehen. Die Phase des Wash-outs und Run-in-Phase ist ausreichend lange gewählt um eine homogene Studienpopulation zu erreichen und ist eine gängige Methode in vielen anderen Studien. Vorgeschlagene Änderungen: Es müssen alle Patienten in die Auswertung der Studie mit einbezogen werden.	Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat bestätigt, dass eine vorausgegangene Kombinationstherapie durch die Indikationsformulierung nicht ausgeschlossen ist. Abweichend vom IQWiG hat der G-BA daher eine Auswertung der gesamten Studienpopulation der mit dem Dossier vorgelegten Studie 1218.20 durchgeführt

Literaturverzeichnis

1 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al (2012) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Postition statement oft he American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologie 55: 1577-1596

2 Rozalina G. Mc Coy, Holly K. Van Houten; Jeanette Y. Ziegenfuss, Nilay D. Shah, Robert A. Wermers, Steven A. Smith, Increased Mortalitiy of Patients with Diabetes Reporting Severe Hypoglycemia, Diabetes Care Volume 35, September 2012, 1897-1901

3 Steven E. Kahn, John M. Lachin, Bernard Zinman, Steven M. Haffner, R. Paul Aftring, Gitanjali Paul, Barbara G. Kravitz, William H. Herman,

Giancarlo Viberti, Rury R. Holmann and the ADOPT Study Group, Effects of Rosiglitazone, Glyburide, and Metformin on ß-Cell Function and Insulin Sensitivitiy in ADOPT, Diabetes Vol. 60, May 2011 1552-1560

4 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N. Engl J Med 2006;355:2427-2443

5.11 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	21. Dezember 2012
Stellungnahme zu	Linagliptin/Trajenta® (Absatz 5b)
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 40789 Monheim

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die UCB Pharma GmbH ist Lizenznehmer des Wirkstoffes Vildagliptin und der Wirkstoffkombination Vildagliptin/Metformin (Handelsnamen: Jalra® 50 mg Tabletten und Icandra® 50 mg/850 mg bzw. 50 mg/1000 mg Filmtabletten; Zulassungsinhaber: Novartis Europharm Limited). In der Beurteilung zum Dossier der erneuten Nutzenbewertung von Linagliptin (Trajenta®) vom 29.11.2012 hatte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) keinen Zusatznutzen abgeleitet. Als Begründung wurde seitens des IQWIG u.a. aufgeführt, dass eine Bewertung des Zusatznutzens für Linagliptin sowohl in der Monotherapie als auch in der Dreifachkombinationstherapie zusammen mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Derivat aufgrund fehlender Studien zum direkten oder indirekten Vergleich nicht möglich sei. In der Zweifachkombinationstherapie sei die von Boehringer Ingelheim International GmbH herangezogene placebokontrollierte Studie laut IQWiG hinsichtlich der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht interpretierbar. (Dossierbewertung A12-11, Abschnitt 2.3.1, S.8f).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 9ff	Anmerkung: Boehringer Ingelheim International GmbH zieht für die Bewertung des Zusatznutzens in der Zweifachkombinationstherapie die aktiv kontrollierte Studie 1218.20 heran. Diese Studie untersucht die Intervention Linagliptin plus Metformin direkt mit dem Komparator Glimepirid plus Metformin. Laut IQWiG können die Ergebnisse der Studie nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Linagliptin gegenüber Glimepirid herangezogen werden (Dossierbewertung A12-11, S. 16). Dies begründet das Institut unter anderem damit, dass in der Studie nicht die Wirkung einer Linagliptingabe gegenüber der Wirkung einer Glimepiridgabe verglichen wurde, sondern vielmehr zwei kombinierte Interventionen (Therapiestrategie plus Wirkstoff; Linagliptin in fixer Dosierung von 5mg einmal täglich, Glimepirid mit Therapieoptimierung 1-4mg täglich; Dossierbewertung A12-11, S. 12f). Vorgeschlagene Änderungen:	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus Sicht der UCB Pharma GmbH ist die Begründung auf Basis der verschiedenen Dosierungsschemata nicht situationsgerecht: Die in den Studien verwendeten Dosierungsarten für Linagliptin und Glimepirid in Kombination mit Metformin sind zulassungskonform und spiegeln die Patientenversorgung in der täglichen Praxis wider. Die Dosierung von Glimepirid richtet sich entsprechend der Fachinformation von Amaryl® (Stand Juni 2011) nach den Ergebnissen der Blut- und Harnzuckeruntersuchungen. Für die Kombinationstherapie mit Metformin wird die Behandlung mit Glimepirid in einer niedrigen Dosis, die dann in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise bis zur maximalen Tagesdosis erhöht wird, vorgeschrieben. Zudem ist es im klinischen Alltag nicht möglich, mit Sulfonylharnstoffen ohne zielwertadaptierte Titration zu therapieren. Die in der zitierten Studie durchgeführte Titration von Glimepirid erfolgte in den üblichen Dosierungsschritten. Die Glimepirid-Dosis von im Mittel 2,7 mg täglich entsprach in der Praxis gängigen Dosierungen. Die Patienten des Glimepirid-Studienarmes wurden somit hinsichtlich des Dosierungsschemas praxisnah und zulassungskonform	Das Vorgehen in der Studie 1218.20, Linagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. in 4-wöchigen Schritten vorsichtig aufzudosieren, entspricht dem Zulassungsstatus von Glimepirid und der zum Zeitpunkt der Studie für Linagliptin angestrebten Zulassung. Daher wird die Studie 1218.20 für die Bewertung von Linagliptin berücksichtigt. In der Studie sind sowohl schwere als auch nicht schwere Hypoglykämien im Linagliptin-Arm gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener aufgetreten. Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen. Allerdings ist zu beachten, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Mit der zielwertgerichteten Therapie im Glimepirid-Arm zu Beginn der Studie wurde eine intensive antidiabetische Therapie verfolgt. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes im Glimepirid-Arm zu beobachten. Im Li-

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	behandelt und dem Linagliptin-Studienarm gegenübergestellt. Ein fixed-dose Studienarm wäre mit dem Risiko erhöhter Hypoglykämie-Raten behaftet, daher schwer zu rechtfertigen gewesen, und hätte dem für die Beurteilung des Patientennutzen relevanten üblichen Behandlungsschema widersprochen. Auf der anderen Seite ist gemäß der Zulassung von Linagliptin eine fixe Dosierung vorgeschrieben. Hier wäre eine potenzielle Titration vom praxisüblichen Behandlungsschema eine Abweichung und als off-label zu betrachten. Beim Vergleich der beiden Therapiearme ist das gewählte Studiendesign somit aus unserer Sicht als aktuell und angemessen anzusehen. Anlage: Fachinformation Amaryl® (Stand Juni 2011)	nagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im Linagliptin-Arm anfänglich eine Senkung der HbA1c-Werte ein. Diese war in Relation zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz der HbA1c-Werte war zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant. Es ist anzunehmen, dass die unterschiedlichen Therapiestrategien für Glimepirid und Linagliptin in der Anfangsphase der Studie im Glimepirid-Arm zu einer stärkeren Blutzuckersenkung und damit erhöhten Hypoglykämierisiko führten. Gestützt wird diese Annahme durch den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien, wie er vom IQWiG für Hypoglykämien höheren Schweregrades in der gesamten Studienpopulation dokumentiert wurde. Er korrespondiert mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Hypoglykämien höheren Schweregrades traten insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie und häufiger unter Glimepirid auf. Es ist es somit nicht auszuschließen, dass die unterschiedlichen Therapieeffekte durch die unterschiedlichen Therapiestrategien für die eingesetzten Wirkstoffe Glimepirid und Linagliptin induziert wor-

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *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.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		den sind. Auch die EMA stellt daher fest, dass bei einer geringeren blutzuckersenkenden Wirksamkeit von Linagliptin sein positiver Effekt auf die Hypoglykämierate überschätzt worden sein könnte.

5.12 Stellungnahme Professor Lehnert, Universitätsklinikum Lübeck; u.a.

Datum	21.12.2012
Stellungnahme zu	Linagliptin / Trajenta®
Stellungnahme von	Prof. Dr. Stefan Bornstein (Dresden), Klinikdirektor der Medizinische Klinik und Poliklinik III Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden Prof. Dr. Hendrik Lehnert, Klinikdirektor der Medizinischen Klinik I, Lübeck Prof. Dr. Michael Stumvoll, Klinikdirektor der Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Kommentar

Stellungnahme des IQWiG zur Nutzenbewertung von DPP4-Inhibitoren

Am 25. August 2011 hat Linagliptin die Zulassung zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 als Monotherapie, sowie in der Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen durch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) erhalten. In zahlreichen Ländern wird diese Substanz zwischenzeitlich erfolgreich in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Es ist zu befürchten, dass diese Endscheidung weitere Konsequenzen für die generelle Verfügbarkeit von DPP4-Inhibitoren in Deutschland haben wird.

Das inkretinbasierte Therapiekonzept hat sich in den letzten Jahren in der Typ 2 Diabetologie fest etabliert und ist fester Bestandteil nationaler und internationaler Behandlungsleitlinien. Hintergrund ist ein offensichtlicher Zusatznutzen zu bislang etablierten Therapiekonzepten (Sulfonylharnstoffe, Insulintherapie) durch eine Blutzuckersenkung ohne Induktion von Hypoglykämien und eine Gewichtszunahme. Das IQWiG bemängelte im Rahmen der ersten Nutzenbewertung das Fehlen einer direkten Vergleichsstudie mit Sulfonylharnstoffen. Diese Argumentation des IQWiG ist aus folgenden Gründen nicht akzeptabel:

1. Nach den Empfehlungen des IQWiG sollten insbesondere solche Substanzen als Vergleichstherapie bevorzugt werden, deren Zusatznutzen bereits durch den GBA festgestellt worden sind. Eine Bewertung einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Humaninsulin durch den GBA ist aber bisher nicht erfolgt. Es ist unverständlich, warum das IQWiG an diesem selbst definierten Qualitätsmerkmal nicht festhält. Vor allem, da zahlreiche populationsbasierte Studien oder Metaanalysen auf ein potentielles Risiko einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen hinweisen.

2. Eine Dosistitration von Sulfonylharnstoffen ist aufgrund des potentiellen Hypoglykämierisikos und der damit assoziierten erhöhten kardiovaskulären Mortalität klinisch notwendig. Es geht darum, die Dosis zu finden, die mit der bestmöglichen glykämischen Wirkung einhergeht und gleich-

zeitig den Patienten vor der Induktion von Hypoglykämien zu schützen. Es liegt auf der Hand, dass das Einhalten starrer Dosierungen für einen Vergleich von Medikamentengruppen, die ein derartig unterschiedliches Wirkprinzip (DPP4-Hemmer vs. Sulfonylharnstoffe) haben, in einer klinischen Studie unethisch ist und damit nicht umgesetzt werden kann.

Es bleibt abschließend festzustellen, dass eine Ablehnung der Substanz aufgrund methodischer Mängel oder Unstimmigkeiten schweren Schaden für das Bewertungsverfahren selbst, aber auch für die zukünftige Entwicklung neuer Therapien und damit für die Versorgung von Patienten in Deutschland nach sich ziehen wird.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Ergebnis nach Prüfung: (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zu 1. (Zweckmäßige Vergleichstherapie): siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf S. 130 ff. Zu 2. (Titration des Sulfonylharnstoffes): Das Vorgehen in der Studie 1218.20, Linagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. in 4-wöchigen Schritten vorsichtig aufzudosieren, entspricht dem Zulassungsstatus von Glimepirid und der zum Zeitpunkt der Studie für Linagliptin angestrebten Zulassung. Daher wird die Studie 1218.20 für die Bewertung von Linagliptin berücksichtigt. Mit der zielwertgerichteten Therapie im Glimepirid-Arm zu Beginn der Studie wurde eine intensive antidiabetische Therapie verfolgt. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes im Glimepirid-Arm zu beobachten. Im Linagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im Linagliptin-Arm anfänglich eine Senkung der HbA1c-Werte ein. Diese war in Relation zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz der HbA1c-Werte war zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant. Es ist anzunehmen, dass die unterschiedlichen Therapiestrategien für Glimepirid und Linagliptin in der Anfangsphase der Studie im Glimepirid-Arm zu einer stärkeren Blutzuckersenkung und damit erhöhten Hypoglykämierisiko führten.

5.13 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	20.12.2012
Stellungnahme zu	Linagliptin/Trajenta®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Am 03.12.2012 hat der G-BA den IQWiG-Bericht - Nr. 144 (Dossierbewertung A12-11) Linagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen mit einer zugelassenen Substanz aus der gleichen Wirkstoffklasse der DPP4-Hemmer (Vildagliptin) bzw. deren Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, bei welcher die Nutzenbewertung unmittelbar bevorsteht, weiteren Wirkstoffen zur Behandlung des Diabetes mellitus in der Entwicklung und weiteren Arzneimitteln im AMNOG-Prozess gemäß § 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) Verwendete statistische Methoden des IQWiG bei der Begründung, dass die eingereichten Daten nicht geeignet seien,
2) Definition der Hypoglykämien, die ein signifikantes Unerwünschtes Ereignis nach ICH E3 darstellen,
3) Art der Hypoglykämien, die vom IQWiG in der Analyse herangezogen werden,
4) Titration von Glimepirid im Vergleichsarm unter Verwendung eines Zielwertes,
5) Körpergewicht als patienten-relevanter Endpunkt,
6) Fehlerhafte Aussagen zu Vildagliptin im Dossier,
7) Nutzung der Beiträge von Patienten/Patientenorganisationen und externen Experten aus der Erstbewertung.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1) Verwendete statistische Methoden des IQWiG bei der Begründung, dass die eingereichten Daten nicht geeignet seien In seiner Begründung, die zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegte Studie als ungeeignet zu bewerten, bedient sich das IQWiG hier Methoden der deskriptiven Statistik. Es wird der Verlauf des HbA1c und von Hypoglykämien grafisch dargestellt und diese in einen Kontext gesetzt, ohne dass ein statistischer Beweis eines tatsächlichen Zusammenhangs geführt wird. Es werden aus dieser deskriptiven Statistik weitreichende Schlüsse gezogen, die Studie als ungeeignet abzulehnen. Dies erscheint weder verhältnismäßig noch entspricht es den Standards der Evidenzbasierten Medizin.	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
2) Definition der Hypoglykämien, die ein signifikantes Unerwünschtes Ereignis nach ICH E3 darstellen Wir stimmen mit dem IQWiG überein, dass auch Hypoglykämien, die nach der ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) E3 Leitlinie (1) ein signifikantes Unerwünschtes Ereignis darstellen, als patienten-relevant zu betrachten sind und somit in der Nutzenbewertung herangezogen werden müssen. Bei diesen Hypoglykämien kam es z.B. zum Abbruch der Therapie oder es bestand die Notwendigkeit zur Anpassung/Applikation einer Begleittherapie, um Schaden vom Patienten abzuwenden (Verschlimmerung der bestehenden Hypoglykämie oder Reduktion-	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
on der Häufigkeit von potentiell gefährlichen Hypoglykämien).	
3) Art der Hypoglykämien, die vom IQWiG in der Analyse herangezogen werden In seinen eigenen Analysen beschränkt sich das IQWiG lediglich auf die Einbeziehung der „ersten Hypoglykämie“. Diese Selektion ist abzulehnen, da auch jede folgende Hypoglykämie für die Patienten eine Beeinträchtigung und ein Gefahrenpotential darstellt. Gerade Patienten, die besonders empfindlich auf niedrige Blutzuckerspiegel reagieren und unter wiederholten Hypoglykämien leiden, werden hier nicht entsprechend berücksichtigt. Jede Hypoglykämie im zeitlichen Verlauf und nicht nur die erste stellt ein patienten-relevantes Ereignis dar und ist entsprechend zu berücksichtigen. Die Aussage des IQWiG, im zweiten Behandlungsjahr gäbe es patienten-relevante Hypoglykämien gar nicht mehr und damit keinen entsprechenden Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, ist kritisch zu betrachten. Die Schlüsse des IQWiG unterliegen hier möglicherweise einem Selektionsbias. Patienten, die besonders hypoglykämieanfällig sind, sind dann schon potentiell aus der Studie ausgeschieden und können dann keine weiteren Hypoglykämien aufweisen. Die anderen, die trotz regelmäßiger Hypoglykämien in der Studie verbleiben, werden nur einmal - unzureichend - in der Analyse berücksichtigt.	Der zeitliche Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien wurde über den gesamten Studienzeitraum betrachtet. Der pU berichtet in seinem Dossier nur erstmalig auftretenden Hypoglykämien, sodass das IQWiG keine andere Auswertung vornehmen konnte. Die Anzahl erstmalig auftretender Hypoglykämien entspricht dem Endpunkt Anzahl Patienten mit einer oder mehr Hypoglykämien, wie er in vielen Studien üblicherweise berichtet wird.
4) Titration von Glimepirid im Vergleichsarm unter Verwendung eines Zielwertes Das IQWiG lehnt die vorgelegte Studie 1218.20 mit der Begrün-	Das Vorgehen in der Studie 1218.20, Linagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. in 4-wöchigen Schritten vorsichtig aufzudosieren, entspricht dem Zulassungsstatus von Glimepirid

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dung ab, dass im Behandlungsarm von Linagliptin und Metformin keine Titration basierend auf einem bestimmen Zielwert erfolgt, während dies im Arm mit Glimepirid und Metformin entsprechend umgesetzt wird. Diese Begründung ist nicht nachvollziehbar. Aus den in Modul 2 verfügbaren Informationen ergibt sich nicht, dass für Linagliptin in der Kombination mit Metformin eine Titration der Linagliptindosis notwendig wäre. Die Umsetzung in der Studie entspricht damit der Zulassung.	und der zum Zeitpunkt der Studie für Linagliptin angestrebten Zulassung. Daher wird die Studie 1218.20 für die Bewertung von Linagliptin berücksichtigt.
Für Glimepirid ist die Titration dagegen in der Fachinformation (2) vorgesehen: „Während die Metformin-Dosierung beibehalten wird, beginnt die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosis, die dann in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise bis zur maximalen Tagesdosis erhöht wird.“ Die Umsetzung in der Studie entspricht damit der Fachinformation und der Zulassung. Der in der Studie gewählte Nüchternblutglukosewert zur Auftitration entspricht den Zielwerten in verschiedenen Leitlinien zur Behandlung des Diabetes mellitus (3-5). Die Titrationsentscheidung muss zwar immer patientenindividuell erfolgen, der hier genutzte Grenzwert als grundlegender Anstoß für eine solche Entscheidung ist plausibel.	Mit der zielwertgerichteten Therapie im Glimepirid-Arm zu Beginn der Studie wurde eine intensive antidiabetische Therapie verfolgt. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes im Glimepirid-Arm zu beobachten. Im Linagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im Linagliptin-Arm anfänglich eine Senkung der HbA1c-Werte ein. Diese war in Relation zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz der HbA1c-Werte war zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.
Widersprüchlich erscheint in diesem Zusammenhang die Kritik des IQWiG auf Seite 42 „Nichtunterlegenheit von Linagliptin in der Studie 1218.20“, dass weniger als 50% der Patienten in der Glimepiridgruppe die maximale empfohlene Tagesdosis erhielten, wenn auf der anderen Seite die Titration als „zu forciert“ darge-	Es ist anzunehmen, dass die unterschiedlichen Therapiestrategien für Glimepirid und Linagliptin in der Anfangsphase der Studie im Glimepirid-Arm zu einer stärkeren Blutzuckersenkung und damit erhöhten Hypoglykämierisiko führten.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
stellt wird. Nach Kap. 5 § 6 Abs. 3 Satz 2 Nr. 1 VerfO G-BA und § 6 Abs. 2 Satz 2 AM-NutzenV muss die zweckmäßige Vergleichstherapie arzneimittelrechtlich zugelassen sein. Werden Sulfonylharnstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie zu DPP-IV-Hemmern angesehen, muss der Zusatznutzen des DPP-IV-Hemmers mittels eines direkten oder indirekten Vergleichs der Wirkstoffe in Studien belegt werden, in denen die Arzneimittel zulassungskonform eingesetzt wurden. Da die Fachinformationen des Sulfonylharnstoffs Glimepirid eine Titration der Dosierung vorschreibt, musste die Studie 1218.20 also so durchgeführt werden, um überhaupt als Studie mit Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden zu können. Ein Studiendesign, in dem Glimepirid in einer fixen Dosis gegeben wird, wäre ein nicht zulassungskonformes Therapieregime gewesen, das deshalb nicht zweckmäßige Vergleichstherapie in der frühen Nutzenbewertung hätte sein können.	Gestützt wird diese Annahme durch den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien, wie er vom IQWiG für Hypoglykämien höheren Schweregrades in der gesamten Studienpopulation dokumentiert wurde. Er korrespondiert mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Hypoglykämien höheren Schweregrades traten insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie und häufiger unter Glimepirid auf. Es ist es somit nicht auszuschließen, dass die unterschiedlichen Therapieeffekte durch die unterschiedlichen Therapiestrategien für die eingesetzten Wirkstoffe Glimepirid und Linagliptin induziert worden sind. Auch die EMA stellt daher fest, dass bei einer geringeren blutzuckersenkenden Wirksamkeit von Linagliptin sein positiver Effekt auf die Hypoglykämierate überschätzt worden sein könnte.
5) Körpergewicht als patienten-relevanter Endpunkt Das IQWiG betrachtet die Veränderung des Körpergewichtes unter verschiedenen Diabetes-Therapien als nicht patientenrelevant. Dem ist zu widersprechen. Eine Verbesserung der Blutzuckerkontrolle geht oft mit einer Gewichtszunahme einher (6;7), da Gewichtszunahme eine häufige Nebenwirkung bei vielen antidiabetischen Wirkstoffklassen, ein-	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Surrogate müssen entsprechend validiert werden. Die Gewichtsreduktion ist ein Surrogatparameter. Sofern sie z.B. zu einer maßgeblichen Verbesserung der Lebensqualität führt, wird sie durch den patientenrelevanten Endpunkt Lebensqualität erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer hat dies nicht belegt.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schließlich Sulfonylharnstoffen und Insulin, ist. Zwar gibt es Daten, die darauf hinweisen, dass normalgewichtige Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein höheres Gesamtmortalitätsrisiko bzw. nicht-kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko haben. Im Hinblick auf die kardiovaskuläre Mortalität konnte aber kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (8). Zudem bezieht sich diese Bewertung lediglich auf das Körpergewicht bzw. den BMI zum Diagnosezeitpunkt und nicht auf die weitere Entwicklung des Körpergewichts unter der Therapie. Ferner stehen diesen Daten weitere Untersuchungen gegenüber, die ein mit erhöhtem Gewicht assoziiertes erhöhtes kardiovaskuläres und Gesamtmortalitätsrisiko zeigen (9-12). Ferner konnte gezeigt werden, dass eine weitere Gewichtszunahme das Risiko für kardiovaskuläre, speziell koronare, Erkrankungen weiter erhöht (13). Für die zumeist ohnehin schon übergewichtigen Typ-2-Diabetiker erhöht sich das Risiko durch eine Gewichtszunahme also weiter und deren Lebensqualität und allgemeines Wohlbefinden kann durch eine zusätzliche Gewichtserhöhung erheblich eingeschränkt werden (14). Ziel der pharmakologischen Diabetes-Therapie ist daher die glykämische Kontrolle ohne Gewichtszunahme – dies ist so auch in den Behandlungsleitlinien nachzuvollziehen (4). Die Vermeidung einer Gewichtszunahme ist daher als relevant für die behandelten Patienten zu betrachten.	
6) Fehlerhafte Aussagen zu Vildagliptin im Dossier Im Modul 2 schreibt der pharmazeutische Unternehmer auf Seite 7: „Zudem hat Linagliptin eine lange terminale Halbwertszeit,	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wodurch im Gegensatz zu Vildagliptin eine einmal tägliche Einnahme auch bei eingeschränkter Nierenfunktion möglich ist [5, 10]." Diese Aussage ist veraltet und fehlerhaft, da laut Galvus®-Fachinformation unter einer GFR von 50 ml/min eine einmal tägliche Gabe von 50 mg Vildagliptin vorgesehen ist. Vildagliptin ist damit entsprechend der aktuellen Fachinformation (15) bei Patienten mit Niereninsuffizienz zugelassen: „Bei Patienten mit einer leichten Funktionsstörung der Niere (Kreatinin-Clearance ≥50 ml/min) ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Für Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörung oder mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) wird eine Dosis von 50 mg Galvus einmal täglich empfohlen."	
7) Nutzung der Beiträge von Patienten/Patientenorganisationen und externen Experten aus der Erstbewertung durch das IQWiG Es ist nicht plausibel und transparent nachvollziehbar, warum die Beiträge von Patienten/Patientenorganisationen und externen Experten nicht aktualisiert wurden. Für z.B. die Literatur-Recherchen der pharmazeutischen Unternehmer bestehen klare Fristen zur Aktualisierung.	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

(1) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guideline for Industry - Structure and Content of Clinical Study Reports. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073113 pdf 1996 JulyAvailable from: URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073113.pdf

(2) Sanofi Aventis. Fachinformation Amaryl - Juni 2011. 2011.

(3) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft - Diabetes mellitus Typ 2. http://www.akdae de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2 pdf#page=1&view=fitB 2009

(4) Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H-U, Joost H-G, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 - Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie 2009;4:32-64.

(5) Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie - Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes - Langfassung - Konsultationsfassung. http://www versorgungsleitlinien de/themen/diabetes2/dm2_therapieplanung/pdf/nvl-dm-therapie-lang-konsultation pdf 2012 August 29 [cited 2012 Nov 19];Available from: URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapieplanung/pdf/nvl-dm-therapie-lang-konsultation.pdf

(6) Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. Metabolism: Clinical and Experimental 2006;55(5 Suppl 1):S20-S27.

(7) Prato SD, LaSalle J, Matthaei S, Bailey CJ. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. International Journal of Clinical Practice 2010;64(3):295-304.

(8) Carnethon MR, De Chavez PJ, Biggs ML, Lewis CE, Pankow JS, Bertoni AG, et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. JAMA 2012 Aug 8;308(6):581-90.

(9) Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. N Engl J Med 2008 Nov 13;359(20):2105-20.

(10) Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009 Mar 28;373(9669):1083-96.

(11) Berrington de GA, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Engl J Med 2010 Dec 2;363(23):2211-9.

(12) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet 2005 Nov 5;366(9497):1640-9.

(13) Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjornsdottir S, et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. Diabetologia 2009 Jan;52(1):65-73.

(14) Kawachi I. Physical and psychological consequences of weight gain. The Journal of Clinical Psychiatry 1999;60 Suppl 21:5-9.

(15) Novartis. Fachinformation Galvus - Oktober 2012. 2012.

5.14 Stellungnahme Professor Forst, Institut für klinische Forschung und Entwicklung Mainz; u.a.

Datum	16. Dezember 2012
Stellungnahme zu	Linagliptin / Trajenta

Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Thomas Forst Institut für klinische Forschung und Entwicklung Parcusstrasse 8 55116 Mainz Email: thomasf@ikfe.de Prof. Dr. Dr. Andreas Pfützner Institut für klinische Forschung und Entwicklung Parcusstrasse 8 55116 Mainz Email: andreasp@ikfe.de Prof. Dr. Stephan Jacob Praxis für Prävention und Therapie Brombeerweg 6 78048 Villingen Schwenningen Email: prof.dr.jacob@web.de Prof. Dr. Morten Schütt Bereichsleiter Diabetes & Stoffwechsel Medizinische Klinik I Ratzeburger Allee 160 ▪ 23538 Lübeck Email: morten.schuett@uk-sh.de Prof. Dr. med. Rüdiger Landgraf Internist-Endokrinologe-Diabetologe Vorsitzender – Deutsche Diabetes-Stiftung (DDS) Staffelseestrasse 6 D-81477 München E-Mail: ruediger.landgraf@gmx.de Prof. Dr. Matthias M. Weber I. Med. Klinik Abteilung Endokrinologie und Stiffwechsel Johannes Gutenberg Universität Mainz Langenbeckstrasse 1 55130 Mainz Email: mmweber@uni-mainz.de Dr. Hans- Martin Reuter Diabetologische Gemeinschaftspraxis Jena Ernst Abbe Platz 3-4 07743 Jena Email: reuter@amz-jena.de Dr. Michael Jecht GK Havelhöhe - Diabetologie Kladower Damm 221 D-14089 Berlin Tel. 0049 30 36501-301 / -231 Fax 004936501 5011 Email mjecht@t-online.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
DPP-IV Inhibitoren sind in den vergangenen Jahren weltweit als eine neue Therapieoption in die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 eingeführt worden. Sie haben einen festen Stellenplatz in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 eingenommen. Als besondere Vorteile der Substanzklasse konnten in zahlreichen Studien das geringe Hypoglykämierisiko und die Gewichtsneutralität dieses Therapieprinzips im Vergleich zu anderen Substanzklassen dargestellt werden [1-8]. Auch in der Praxis hat sich die Substanzklasse bewährt und stellt für zahlreiche Patienten einen wichtigen Bestandteil der Therapie dar. Insbesondere Patienten mit Unverträglichkeiten gegenüber Metformin oder Sulfonylharnstoffen profitieren von dieser Substanz. Weiterhin stellt die Substanzklasse für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien eine nicht verzichtbare Therapiealternative dar. In vielen Fällen käme als Therapiealternative lediglich eine Umstellung auf Insulin in Frage. Dies würde aber ohne Zweifel für die Mehrzahl der Patienten mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko und einer Gewichtszunahme einhergehen. Auch unter Kostenaspekten dürfte die Umstellung auf ein Insulinregime kaum sinnvoll sein.	
Eine Nichterstattung dieser Substanzklasse durch die GKV bedeutet eine erhebliche Einschränkung in der Versorgungsqualität von Patienten mit einem Diabetes mellitus. Eine Therapie der Patienten gemäß nationaler und internationaler Leitlinien wäre damit in Deutschland nicht mehr gewährleistet.	
In der Begutachtung werden die Ergebnisse der direkten Vergleichsstudie 1218.20 aufgrund des Titrationsschemas für die mit Glimepirid behandelten Patienten ausgeschlossen. Als Begründung wird hierbei an-	Das Vorgehen in der Studie 1218.20, Linagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. in 4-wöchigen Schritten vor-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
geführt, es handele sich um einen Vergleich zweier Therapiestrategien und nicht um den Vergleich zweier Substanzen. Dies ist jedoch auf die unterschiedliche Wirkweise und den Zulassungsstatus der beiden Substanzen zurückzuführen. Die Dosis eines Sulfonylharnstoffs muss aufgrund der Wirkweise dieser Substanzklasse an den Blutzuckerwert adaptiert werden. Nur durch dieses Vorgehen kann die bestmögliche Wirkung bei kleinstmöglichem Hypoglykämierisiko erreicht werden. Eine Anwendung eines Sulfonylharnstoffes in fester Dosierung und ohne Anpassung der Dosis wäre entgegen jeden medizinischen Standard und grob fahrlässig. Linagliptin ist hingegen ohne Dosisanpassung mit einer Dosis von 5 mg zugelassen. Schon alleine aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen ist daher ein anderes Vorgehen bei der Einstellung erforderlich. Will man gleiche Therapieschemata vergleichen, dann stellt sich hier auch aufgrund dieses Unterschiedes in der Anwendung der beiden Substanzen die Frage, inwieweit Glimepirid eine sinnvolle Vergleichssubstanz für DPP-IV-Inhibitoren darstellen kann. Der Einsatz von Linagliptin in einer festen Dosis ohne erforderliche Anpassung an den Blutzuckerwert kann für sich schon als ein patientenrelevanter Vorteil der Substanz gewertet werden. Denn, wenn man Glimepirid als Vergleichssubstanz zu Linagliptin heranzieht, muss man Glimepirid auch entsprechend der Zulassung und den medizinischen Standards in der Dosis titrieren. Das Vorgehen der Dosistitration in der Studie 1218.20 entspricht somit dem medizinischen Standard. Eine Dosistitration von Linagliptin ist nicht notwendig und wäre in diesem Falle völlig unsinnig und zudem außerhalb der Zulassung. Die Studie ist daher der einzig sinnvolle Vergleich, entspricht der „good clinical practise“, dem üblichen Vorgehen bei der Therapieeinstellung in	sichtig aufzudosieren, entspricht dem Zulassungsstatus von Glimepirid und der zum Zeitpunkt der Studie für Linagliptin angestrebten Zulassung. Daher wird die Studie 1218.20 für die Bewertung von Linagliptin berücksichtigt.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Praxis! der beiden Substanzen. Daher muss diese praxisrelevante Studie mitberücksichtigt werden, und voll anerkannt werden.	
Das IQWIG schliesst 458 Patienten der Studie 1218.20 aus der Analyse aus. Als Begründung wird angegeben, dass die Patienten in der Vergangenheit bereits eine Zweifachtherapie erhalten hätten und dies außerhalb der Zulassung von Linagliptin in der Kombination mit Metformin sei. Diese Begründung ist nach unserem besten Verständnis des Zulassungsstatus für Linagliptin falsch. Linagliptin ist in der Kombination mit Metformin zugelassen -unabhängig davon - ob der Patient in der Vergangenheit bereits einmal eine pharmakologische Zusatztherapie zum Metformin hatte. Diese Diskrepanz im Zulassungsverständniss von Linagliptin ist unbedingt mit dem Bfarm bzw. der Europäischen Zulassungsbehörde abzuklären. Es ist methodisch bedingt und daher nicht verwunderlich, dass nach einem nicht gerechtfertigten Ausschluss von ca. 1/3 der Patienten die Power der Studie nicht mehr ausreicht, um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu liefern.	Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat bestätigt, dass eine vorausgegangene Kombinationstherapie durch die Indikationsformulierung nicht ausgeschlossen ist. Abweichend vom IQWiG hat der G-BA daher eine Auswertung der gesamten Studienpopulation der mit dem Dossier vorgelegten Studie 1218.20 durchgeführt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 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.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S5 Z13 ff	Anmerkung: Der IQWIG Bericht spricht von einem statistisch signifikanten Unterschied im HbA1c zwischen den Untersuchungsgruppen. Die Studie wurde jedoch als Studie zur Überprüfung auf Nichtunterlegenheit angelegt und statistisch vorab gepowert. Es muss daher zunächst eine Testung auf Nichtunterlegenheit durchgeführt werden. Nur wenn diese statistisch nicht erreicht wird, ist es erlaubt, einen Test auf Überlegenheit durchzuführen. Das IQWIG hat somit an dieser Stelle einen schweren methodischen Fehler begangen der korrigiert werden muss. Vorgeschlagene Änderung: Zunächst Testung auf Nichtunterlegenheit und dann ggf. Testung auf statistisch signifikanten Unterschied.	Die EMA führt im EPAR aus, dass die Nicht-Unterlegenheit bezüglich der HbA1c-Werte anhand des vorab festgesetzten Therapieunterschiedes (Grenze für Nicht-Unterlegenheit) von 0,35% zwischen den beiden Armen nachgewiesen sei. Die EMA kritisiert jedoch, dass die vorab gesetzte Nicht-Unterlegenheitsgrenze zu weit gewählt sei. Die klinische Relevanz des prospektiv festgelegten Nicht-Unterlegenheits-Kriteriums muss in diesem Zusammenhang kritisch hinterfragt werden. Die Messung eines Blutzucker-Werts zu einem festgesetzten Zeitpunkt (hier nach 2 Jahren) ist als weniger patientenrelevant anzusehen als die Betrachtung der Blutzuckersenkung während des gesamten Zeitraums von 2 Jahren. Über diesen Zeitraum senkt Glimepirid den HbA1c-Wert signifikant stärker als Linagliptin. Hinzu kommt, dass das blutzuckersenkende Potential von Glimepirid nicht voll ausgeschöpft werden konnte, da eine Dosiserhöhung nach der Titrationsphase (bis Woche 12) nicht erlaubt war.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 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.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S5 Z24ff S15 Z13ff	Anmerkung: Es ist nicht nachzuvollziehen, warum nur erstmalige Hypoglykämien berücksichtigt werden. Jede Hypoglykämie ist für den Patienten eine schwerwiegendes und möglicherweise gefährliches Ereignis. Es liegt in der Natur der Sache, daß nach 16 Wochen Therapiedauer erstmalige Hypoglykämien seltener werden, dafür jedoch die Anzahl der wiederholten Hypoglykämien zunimmt. Das ändert allerdings nichts an der Bedeutung dieser Ereignisse, auch wiederholte Hypoglykämien müssen als unerwünschte Ereignisse berücksichtigt werden. Vorgeschlagene Änderung: Alle Hypoglykämien sind aufzuführen und zu berücksichtigen.	Der zeitliche Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien wurde über den gesamten Studienzeitraum betrachtet. Der pU berichtet in seinem Dossier nur erstmalig auftretenden Hypoglykämien, sodass das IQWiG keine andere Auswertung vornehmen konnte. Die Anzahl erstmalig auftretender Hypoglykämien entspricht dem Endpunkt Anzahl Patienten mit einer oder mehr Hypoglykämien, wie er in vielen Studien üblicherweise berichtet wird.
S15 Z3ff	Anmerkung: Ungewöhnliche Definition der Hypoglykämie durch das IQWIG Vorgeschlagene Änderung: Das IQWIG sollte sich hier auf international übliche Definitionen der Hypoglykämie beziehen.	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 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.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S5 Z30ff S16 Z9ff	Anmerkung: Das IQWIG spekuliert im Hinblick für das Auftreten schwerwiegender zerebraler Ereignisse auf die zeitliche Koinzidenz zwischen dem Auftreten der Hypoglykämien und dem Auftreten der zerebrovaskulären Ereignisse. Auch wenn hier ein kausaler Zusammenhang möglich erscheint, ist dieser letztlich spekulativ. Darüberhinaus belegt dies nur ein weiteres potentielles Risiko einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen, wie es sich auch in zahlreichen Metaanalysen populationsbasierter Untersuchungen darlegt [9-13]. Das zeitnahe Auftreten zahlreicher zerebrovaskulärer Ereignisse nach Beginn einer Therapie mit Glimeprid macht die Substanz nach unserer Auffassung nur noch bedenklicher und sollte umso mehr Anlass zu einem zurückhaltenden Umgang mit dieser Substanz sein. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung aller zerebrovaskulären Ereignisse unabhängig vom zeitlichen Auftreten im Beobachtungszeitraum. Es nicht entscheidend, wann diese Ereignisse auftreten, sondern dass diese unter einer Therapie mit Glimeprid auftreten.	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 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.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S16 Z5ff	Anmerkung: Nach Auffassung des IQWIG beschränkt sich der Unterschied in der Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse nur auf die ersten 16 Wochen nach Therapiebeginn, danach sei keine Tendenz zugunsten einer Behandlungsgruppe mehr zu erkennen. Betrachtet man hingegen die Abbildung 4 auf der gleichen Seite, so ist zu erkennen, daß auch nach der 16. Woche mehr zerebrovaskuläre Ereignisse in der Glimepiridgruppe als in der Linagliptingruppe aufgetreten sind (8 Glimepirid vs. 6 Linagliptin). Verständlicherweise führt diese zeitliche Limitierung allerdings zu einem Verlust der Signifikanz. Vorgeschlagene Änderung Diese Diskrepanz ist zu berichtigen. Es sollten alle zerebrovaskulären Ereignisse im Beobachtungszeitraum der Studie berücksichtigt werden.	In der Linagliptin-Gruppe traten zwar statistisch signifikant weniger nicht-tödliche Schlaganfälle auf (11 im Glimepirid-Arm versus 3 im Linagliptin-Arm, RR=0,27 [0,08;0,97]. Die klinische Relevanz kann vor dem Hintergrund der Planung dieses Endpunkts als Sicherheits-Endpunkt, der niedrigen Ereignisrate und der relativ kurzen Studiendauer und der fehlenden Nachbeobachtung von Studienabbrechern zur Beurteilung kardiovaskulärer Folgekomplikationen nicht abschließend bewertet werden.
S16 Z16ff	Anmerkung: “Die Ergebnisse der Studie 1218.20 sind für die Gruppe der zulassungskonformen Patienten in der nachfolgenden Tabelle ergänzend dargestellt.“ Dieser Satz sowie die Tabelle sind falsch! Alle Patienten der Studie wurden zulassungskonform behandelt. Linagliptin ist in der Kombination mit Metformin zugelassen auch wenn in der Vergangenheit bereits eine Zweifachkombination von Metformin mit	Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat bestätigt, dass eine vorausgegangene Kombinationstherapie durch die Indikationsformulierung nicht ausgeschlossen ist. Abweichend vom IQWiG hat der G-BA daher eine Auswertung der gesamten Studienpopulation der mit dem Dossier vorgelegten Studie 1218.20 durchgeführt

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 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.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einem anderen Antidiabetikum intermediär durchgeführt wurde. Vorgeschlagene Änderung: Dieser Satz sowie die Tabelle 7 auf Seite 17 sind zu berichtigen.	
S17 Z2ff	Anmerkung: Die eigenen Berechnungen des IQWIG sind nicht nachvollziehbar. Die Beschreibung der hier angewendeten Methodik ist lückenhaft. Vorgeschlagene Änderung: Zur Schaffung einer besseren Transparenz sollte die verwendete Methodik des IQWIG klar in Form eines statistischen Analyseplanes offen gelegt werden. Es sollte ermöglicht werden die vom IQWIG durchgeführten Analysen klar nachzuvollziehen.	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
S17 Tabelle 7	Anmerkung: Auch wenn aufgrund der durch das IQWIG durchgeführten Reduktion der Patientenzahl die Power für signifikante Ergebnisse nicht mehr ausreichend ist, ist doch ein positiver trend für die meisten der aufgeführten Endpunkte zu erkennen. Vorgeschlagene Änderung: Erneute Berechnung mit allen Studienteilnehmern (FAS) die zulas-	Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat bestätigt, dass eine vorausgegangene Kombinationstherapie durch die Indikationsformulierung nicht ausgeschlossen ist. Abweichend vom IQWiG hat der G-BA daher eine Auswertung der gesamten Studienpopulation der mit dem Dossier vorgelegten Studie 1218.20 durchgeführt

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 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.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sungsgemäß in die Studie aufgenommen wurden (n=1551) sowie dies durch den pU erfolgt ist.	
S19 Z11ff S20 Z12ff	Anmerkung: Wie bereits dargestellt ist die Studie 1218.20 geeignet zur Beurteilung eines Zusatznutzens gegenüber der durch den G-BA festgelegten Vergleichstherapie. Vorgeschlagene Änderung: Diese Anmerkungr ist ersatzlos zu streichen.	Die Studie 1218.20 wird für die Bewertung von Linagliptin berücksichtigt.
S22 Z19ff	Anmerkung: Die Festlegung von Glimepirid als zweckmäßige Vergleichstherapie erscheint erneut bedenklich. Diese Substanzklasse war bisher nie in einer Nutzenbewertung analysisert worden, ebenso sind die neuesten Ergebnisse aus Patientenregistern bzgl der Hypoglykämien, der vermehrten Karzinome sowie der erhöhten kardiovaskulären- und Gesamtmortalität zumindest zu berücksichtigen, Nicht nur, dass es sich bei diesem Vergleich aus wirkstoffspezifischen und zulassungsbedingten Gründen um zwei unterschiedliche	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. Sulfonylharnstoffe sind im Übrigen eine wirtschaftliche Therapie

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 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.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapiestrategien handelt (wie auch durch das IQWIG dargestellt), weist die vorhandene Evidenz auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko unter einer Therapie mit Sulfonylhanstoffen hin [9-13]. Vorgeschlagene Änderung: Kritische Wertung der Sulfonylharnstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie.	und in der Praxis bewährt. Sie sind eine zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet.
S23 Z17ff S44 Z34ff	Anmerkung: Da keine direkten Vergleichsstudien in der Mono- und Dreifachtherapie vorliegen wurden hier durch den pU plazebokontrollierte Studien zum indirekten Vergleich angeführt. Dies ist laut den Vorgaben des GBA zur Dossiererstellung auch so vorgesehen. Vorgeschlagene Änderung: Wertung indirekter Vergleiche wenn direkte Vergleichsstudien nicht vorliegen.	Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt. Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
S24 Z9ff	Anmerkung: Die Verwendung kombinierter Endpunkte ist ein international und durch die Zulassungsbehörden anerkanntes Verfahren um die statistische Power derartiger Studien zu erhöhen und damit mit vertretbaren Fallzahlen in einer sinnvollen Beobachtungsdauer eine belastbares Ergebniss zu erhalten. Dieses Vorgehen erlaubt positive aber auch negative Effekte einer Substanz früher zu erfassen. Dieses Vorgehen sollte dem IQWIG bekannt sein und entsprechend	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 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.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gewürdigt werden. Vorgeschlagene Änderung: Streichung des Satzes S24Z24: *“Eine Begründung dafür fehlt.“*	
S31 Z16ff	Anmerkung: Das Anstreben eines Nüchtern-Bz-Wertes kleiner 110 mg/dl entspricht internationalen Standards. Es handelt sich keineswegs um eine *“sehr intensive antidiabetische Therapie“*. Vorgeschlagene Änderung: Dieser Satz ist prolemisch, falsch und sollte gestrichen werden.	Mit der zielwertgerichteten Therapie im Glimepirid-Arm zu Beginn der Studie wurde eine intensive antidiabetische Therapie verfolgt. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes im Glimepirid-Arm zu beobachten.
S32 Z1ff S33 Z10ff S42 Z5ff	Anmerkung: Wie bereits oben dargestellt erfüllen alle in die Studie eingeschlossenen Patienten die Zulassungsanforderungen. Vorgeschlagene Änderung: Diese Kapitel sind daher falsch und sollten überarbeitet oder komplett gestrichen werden.	s. Ausführungen auf S. 262.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 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.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S45 Z6ff		
S32 Z19ff	Anmerkung: Im Gutachten des IQWIG heißt es: *“Wurden diese mit der Kombinationstherapie zuvor erfolglos behandelten Patienten der Kontrollgruppe zugeordnet, erhielten sie somit allein Ihre Vortherapie.“* Hier ist zu betonen, daß es sich um eine randomisierte Studie handelt, in der entsprechende Patienten zufallsmäßig beiden Behandlungsgruppen zugeordnet wurden. Somit wurden die Patienten mit einer Zweifachtherapie in der Vergangenheit beiden Behandlungsgruppen zufällig zugeordnet. Dies ist Sinn und Zweck einer Randomisierung! Weiterhin ist schwer nachzuvollziehen, daß die zuvor erfolglos behandelten Patienten, nach Studienbeginn, alleine auf ihrer Vortherapie, nun eine sehr effektive Absenkung der HbA1c Werte aufweisen und damit plötzlich erfolgreich behandelt wurden. Vorgeschlagene Änderung:	Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat bestätigt, dass eine vorausgegangene Kombinationstherapie

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 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.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der komplette Absatz ist in sich unstimmig und sollte entfernt oder überarbeitet werden.	durch die Indikationsformulierung nicht ausgeschlossen ist. Abweichend vom IQWiG hat der G-BA daher eine Auswertung der gesamten Studienpopulation der mit dem Dossier vorgelegten Studie 1218.20 durchgeführt.
S40 Z28ff	Anmerkung: Soll in diesem Kapitel tatsächlich unterstellt werden, daß die Unterschiede im Gewichtsverlauf durch eine Glukosurie unter Therapie mit Linagliptin induziert wurden?? Vorgeschlagene Änderung: Diese Interpretation ist mehr als spekulativ und wissenschaftlich in keinster Weise nachzuvollziehen.	
S40 Z37ff	Anmerkung: Durch eine Therapie mit Linagliptin wird bei den Patienten keine Gewichtsreduktion in “normale Bereiche“ erreicht. Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen wird ein weiterer Gewichtsanstieg verhindert. Der Hinweis, ob eine Gewichtsreduktion bei Typ 2 Diabetikern überhaupt mit einer Reduktion des Risikos für Folgeerkrankungen verbunden ist, ist daher völlig irrelevant. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 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.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Entsprechende Passage sollte gestrichen werden.	
S42 Z25ff	Anmerkung: Es wird durch das IQWIG darauf hingewiesen das der stärkste HbA1c senkende Effekt unter Glimepirid nach der 16. Woche (Ende der Titrationsphase) zu beobachten war. Nach den IGWIG eigenen Vorgaben sollte aber eine Bewertung erst nach 16 Wochen stabiler Erhaltungstherapie erfolgen (S22 Z23ff). Vorgeschlagene Änderung: Diese Anmerkung ist aufgrund der durch das IQWIG selbst vorgegebenen Methodik irrelevant und daher zu streichen.	Es ist anzunehmen, dass die unterschiedlichen Therapiestrategien für Glimepirid und Linagliptin in der Anfangsphase der Studie im Glimepirid-Arm zu einer stärkeren Blutzuckersenkung und damit erhöhten Hypoglykämierisiko führten. Gestützt wird diese Annahme durch den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien, wie er vom IQWiG für Hypoglykämien höheren Schweregrades in der gesamten Studienpopulation dokumentiert wurde. Er korrespondiert mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Hypoglykämien höheren Schweregrades traten insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie und häufiger unter Glimepirid auf. Es ist es somit nicht auszuschließen, dass die unterschiedlichen Therapieeffekte durch die unterschiedlichen Therapiestrategien für die eingesetzten Wirkstoffe Glimepirid und Linagliptin induziert worden sind. Auch die EMA stellt daher fest, dass bei einer geringeren blutzuckersenkenden Wirksamkeit von Linagliptin sein positiver Effekt auf

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 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.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		die Hypoglykämierate überschätzt worden sein könnte. Weiter führt die EMA im EPAR aus, dass die Nicht-Unterlegenheit bezüglich der HbA1c-Werte anhand des vorab festgesetzten Therapieunterschiedes (Grenze für Nicht-Unterlegenheit) von 0,35% zwischen den beiden Armen nachgewiesen sei. Die EMA kritisiert jedoch, dass die vorab gesetzte Nicht-Unterlegenheitsgrenze zu weit gewählt sei. Die klinische Relevanz des prospektiv festgelegten Nicht-Unterlegenheits-Kriteriums muss in diesem Zusammenhang kritisch hinterfragt werden. Die Messung eines Blutzucker-Werts zu einem festgesetzten Zeitpunkt (hier nach 2 Jahren) ist als weniger patientenrelevant anzusehen als die Betrachtung der Blutzuckersenkung während des gesamten Zeitraums von 2 Jahren. Über diesen Zeitraum senkt Glimepirid den HbA1c-Wert signifikant stärker als Linagliptin. Hinzu kommt, dass das blutzuckersenkende Potential von Glimepirid nicht voll ausgeschöpft werden konnte, da eine Dosiserhöhung nach der Titrationsphase (bis Woche 12) nicht erlaubt war. Im Linagliptin-Arm beendeten 5,8% der Patienten und im Glimepirid-Arm 1,9% der Patienten die Studie wegen fehlender Wirksamkeit.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 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.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S42 Z25ff	Anmerkung Im IQWIG Bericht heist es: *“Darüber hinaus ist anzumerken, dass weniger als 50% der Patienten in der Glimepiridgruppe die maximale empfohlene Tagesdosis erhielten.“* Dies geschah mit gutem Grund, da ansonsten die Anzahl an Hypoglykämien unter einer Therapie mit Glimepirid noch höher gewesen wäre. Vorgeschlagene Änderung: Um Hypoglykämien unter einer Therapie mit Glimepirid zu vermeiden, konnte nur bei 50% der Patienten bis zur Maximaldosis titriert werden.	
S46 Z2ff	Anmerkung: Der HbA1c-Wert ist ein anerkannter Surrogatparameter zur Risikoabschätzung für die Entwicklung mikrovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit einem Diabetes mellitus. Zahlreiche Studien konnten eine Risikoreduktion mikrovaskulärer Endpunkte bei einer Absenkung des HbA1c belegen [14-16]. Dies wurde auch in vorangehenden Bewertungen des IQWIG so interpretiert. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung des HbA1c als patientenrelevanter Endpunkt.	Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c in der Behandlung des Diabetes mellitus stellt einen Surrogatparameter dar. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Surrogate müssen entsprechend validiert werden.

Literaturverzeichnis

1. Taskinen M.R., Rosenstock J., Tamminen I. et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13:65-74.

2. Del Prato S., Barnett A.H., Huisman H., Neubacher D., Woerle H.J., Dugi K.A. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of beta-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13:258-267.

3. Owens D.R., Swallow R., Dugi K.A., Woerle H.J. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med* 2011; 28:1352-1361.

4. Schweizer A., Couturier A., Foley J.E., Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naive patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24:955-961.

5. Bosi E., Camisasca R.P., Collober C., Rochotte E., Garber A.J. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007; 30:890-895.

6. Bolli G., Dotta F., Rochotte E., Cohen S.E. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10:82-90.

7. Ferrannini E., Fonseca V., Zinman B. et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11:157-166.

8. Nauck M.A., Meininger G., Sheng D., Terranella L., Stein P.P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9:194-205.

9. Pantalone K.M., Kattan M.W., Yu C. et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012.

10. Rao A.D., Kuhadiya N., Reynolds K., Fonseca V.A. 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; 31:1672-1678.

11. Tzoulaki I., Molokhia M., Curcin V. 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.

12. Belsey J., Krishnarajah G. Glycaemic control and adverse events in patients with type 2 diabetes treated with metformin + sulphonylurea: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 Suppl 1:1-7.

13. Roumie C.L., Hung A.M., Greevy R.A. et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 157:601-610.

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

15. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-2572.

16. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 259:1577-1589.

5.15 Stellungnahme Professor Scholz und Dr. Wiesner

Datum	23.12.2012
Stellungnahme zu	Linagliptin / Trajenta
Stellungnahme von	Prof. Dr. med Gerhard H. Scholz Chefarzt d. Abt. Innere Medizin I FA für Biochemie u. Innere Medizin, Endokrinologe / Diabetologe St. Elisabeth Krankenhaus Leipzig Biedermannstr. 87 04277 Leipzig innere@ek-leipzig.de Dr. med. Tobias Wiesner FA für Innere Medizin, Endokrinologe / Diabetologe MVZ Stoffwechselmedizin Leipzig Prager str. 34 04317 Leipzig tobias.wiesner@stoffwechselmedizin-leipzig.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: siehe Seite 1

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Autoren dieser Stellungnahme sehen die Hypoglykämie als einen limitierenden Faktor einer erfolgreichen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 an. Diese schwerwiegende, akute Nebenwirkung einer antidiabetischen Therapie tritt sowohl in Studien als auch im klinischen Alltag unter einer Therapie mit einem DPP-4-Hemmer deutlich seltener auf als bei Therapie mit einem Sulfonylharnstoff. Diesem Umstand wird sowohl in den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (1) als auch im aktuellen Positionspapier von ADA und EASD (2) Rechnung getragen.	In der Studie sind sowohl schwere als auch nicht schwere Hypoglykämien im Linagliptin-Arm gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener aufgetreten. Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen. Allerdings ist zu beachten, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Mit der zielwertgerichteten Therapie im Glimepirid-Arm zu Beginn der Studie wurde eine intensive antidiabetische Therapie verfolgt. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes im Glimepirid-Arm zu beobachten. Im Linagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im Linagliptin-Arm anfänglich eine Senkung der HbA1c-Werte ein. Diese war in Relation zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz der HbA1c-Werte war zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant. Es ist anzunehmen, dass die unterschiedlichen Therapiestrategien für Glimepirid und Linagliptin in der Anfangsphase der Studie im Glimepirid-Arm zu einer stärkeren Blutzuckersenkung und damit erhöhten Hypoglykämierisiko führten.

Stellungnehmer: siehe Seite 1

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gestützt wird diese Annahme durch den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien, wie er vom IQWiG für Hypoglykämien höheren Schweregrades in der gesamten Studienpopulation dokumentiert wurde. Er korrespondiert mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Hypoglykämien höheren Schweregrades traten insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie und häufiger unter Glimepirid auf. Es ist es somit nicht auszuschließen, dass die unterschiedlichen Therapieeffekte durch die unterschiedlichen Therapiestrategien für die eingesetzten Wirkstoffe Glimepirid und Linagliptin induziert worden sind.
Bezüglich der Bewertung des IQWIG schließen wir uns der Argumentation der Deutschen Diabetes Gesellschaft (3) zugunsten eines bevorzugten Einsatzes von DPP-4-Inhibitoren vs. Sulfonylharnstoffen an, da wir der Vermeidung von Hypoglykämien auch und gerade in den ersten Wochen einer Therapieeinstellung große Bedeutung beimessen. Der deutliche Unterschied zwischen den Nebenwirkungen einer Therapie mit Glimepirid/Metformin bzw. Linagliptin/Metformin zu Ungunsten von Glimepirid/Metformin zumindest in den ersten 16 Wochen der Therapie wird auch aus Tab. 7 der Dossierbewertung des IQWIG klar erkennbar. Dies hat sowohl gesundheitliche Aspekte (Hypoglykämien als auch kardio- und zerebrovaskuläre Risiken) als auch Aspekte der Compliance und Therapieakzeptanz der Patienten. Dabei sind die letzteren auch wesentlich für Therapieabbrüche bzw. Therapietreue und die erreichbaren Langzeit-Therapieziele bei möglichst	

Stellungnehmer: siehe Seite 1

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vielen Patienten. Leider geht das IQWIG auf die signifikanten Unterschiede in der Therapieabbruchrate (Tab. 7) mit 42/545 Patienten in der Linagliptingruppe vs. 65/548 Patienten in der Glimepirid-Gruppe im bewertenden Text nicht ein, obwohl sich hieraus durchaus Konsequenzen für einen Zusatznutzen ergeben würden (mehr Patienten behandelbar). Insgesamt werden Patienten, die schwere Hypoglykämien erlebt haben, weniger Vertrauen in die entsprechende Therapie setzen oder die zunächst vermittelten Therapieziele anzweifeln bzw. diese u.U. selbständig verändern. Aus diesem Grund, sind orale Antidiabetika die von Anfang an ein geringes Hypoglykämierisiko aufweisen prinzipiell geeigneter für eine antidiabetische Therapie als Medikamente, wie die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid, deren Hypoglykämierisiken seit vielen Jahren bekannt und klinisch relevant sind. Das IQWIG verneint einen Zusatznutzen von Linagliptin z.B. bezüglich Hypoglykämievermeidung letztlich nur aus einem Grund, es kann nicht entscheiden, ob das Präparat oder die Therapiestrategie (Titration von Glimepirid auf einen Zielwert vs. konstante Dosis von Linagliptin ohne Zielwert) für die höhere Nebenwirkungsrate bei Glimepiridtherapie verantwortlich ist. Allerdings erfordert das bekannte Hypoglykämierisiko bei den genannten Sulfonylharnstoffen immer eine Dosistitration und Zielwertvorgaben. Diese muss sich einerseits an einem „Hy-	

Stellungnehmer: siehe Seite 1

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
per“glykämieparameter (Dosiserhöhung), anderseits aber auch am Auftreten von Hypoglykämien (Dosisreduktion) orientieren. Bei Verwendung einer Vergleichssubstanz mit konstanter Dosis und per se ohne Hypoglykämierisiko ist dies nur im Rahmen der Festlegung der oberen Grenzwerte für den Einsatz einer zusätzlichen „Rescue“= Sicherheitsmedikation sinnvoll und notwendig. Mit der Forderung bzw. der Festlegung einer „zweckmäßigen“ Vergleichstherapie „Glibenclamid oder Glimepirid“ also Sulfonylharnstoffen, die einer Titration bedürfen, entstand ein schwer lösbares Designproblem, da die geforderte Vergleichbarkeit schwer realisierbar, wenn nicht gar formal unmöglich ist. Wie hätte nach Auffassung des IQWIG ein Studiendesign aussehen sollen, dass die Forderung des IQWIG nach Vergleichbarkeit erfüllt und gleichzeitig ethisch akzeptabel ist. Außerdem sollte das Design soweit praxisnah sein, dass die aus dem Ergebnis ableitbaren Schlussfolgerungen der medizinischen Realität entsprechen. Sollte das IQWIG in der Lage sein, einen solchen Vorschlag nachvollziehbar (externer Gutachter und pU) darzulegen, wäre die Durchführung einer entsprechenden neuen Vergleichsstudie für eine definitive Entscheidung sinnvoll und wahrscheinlich auch vom pU realisierbar. Im anderen Fall (in angemessener Zeit kein realisierbarer Vorschlag des IQWIG) sollte der GBA der Sicherheit der Patienten (Vermeidung von Hypoglykämien und kardiovaskulären Risiken)	

Stellungnehmer: siehe Seite 1

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und damit der Akzeptanz der Prüfsubstanz Linagliptin in der Kombination mit Metformin den Vorzug geben. Gleiches gilt auch für die Monotherapie bei niereninsuffizienten Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert und eine Sulfonylharnstofftherapie mit sehr hohen Hypoglykämierisiken verbunden bzw. ebenfalls kontraindiziert ist, während Linagliptin in unveränderter Dosis beibehalten werden kann (bei allen anderen DPP-4-Inhibitoren ist eine Dosisanpassung stufenweise notwendig). **Generell schlagen wir vor, dass sich die pharmazeutischen Unternehmer und das IQWIG vor der Durchführung entsprechender Studien verbindlich auf das Studienprotokoll und die statistische Auswertung verständigen, damit unsere Patienten den Risiken einer Studie, die wegen ihres Designs nach Auffassung des IQWIG nicht ausreichend aussagekräftig war, nie wieder ausgesetzt und die erheblichen finanziellen Ressourcen sinnvoller verwendet werden.**	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

(1) Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft Diabetologie und Stoffwechsel 2012; Suppl. 2, 83-198

(2) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the AmericanDiabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1364-79 und Diabetologia. 2012;55(6):1577-96

(3) http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/2012_12_06_Stellungnahme_DDG_IQWiG.pdf

5.16 Stellungnahme Professor Landgraf, DiabetesStiftung

Datum	21. 12. 2012
Stellungnahme zu	Linagliptin / Trajenta®
Stellungnahme von	hiermit unterstütze ich die am 21.12. 2012 eingereichte Stellungnahme von Mitgliedern des Helmholtz-Zentrums. (Prof. Schnell u.a.)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: O. Schnell et al.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
DPP-IV Inhibitoren sind heute ein fest etablierter Bestandteil der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Sie zeichnen sich durch eine Gewichtsneutralität und ein geringes Hypoglykämierisiko im Vergleich zu anderen Substanzklassen aus. Weltweit liegen vielfältige praktische Erfahrungen vor. Gerade Patienten, die ein erhöhtes Hypoglykämierisiko aufweisen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber Metformin vorliegt, profitieren von der Behandlung mit DPP-IV-Inhibitoren. Damit bilden DPP-IV-Inhibitoren auch eine Alternative zu der ansonsten unverzichtbaren Einstellung mit Insulin, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko, einer Gewichtszunahme und erhöhten Kosten einhergeht. DPP-IV-Inhibitoren sind heute fester Bestandteil nationaler und internationaler Leitlinien. Mit Linagliptin liegt der erste DPP-IV Inhibitor vor, der aufgrund der fehlenden Nierenausscheidung bei reduzierter glomerulärer Filtrationsrate nicht angepasst werden muss. Das IQWiG beanstandet, die für die Nutzenbewertung vorgelegte Studie 1218.20 hätte bezüglich der Zweifachtherapie (Add-on zu Metformin) nicht den verlangten Vergleich Linagliptin vs. Glimepirid erbracht, sondern zwei unterschiedliche Therapiestrategien – Standarddosierung vs. Zielwert-gesteuerte Titrierung der Dosis – verglichen. Deshalb sei nach Darstellung des IQWiG unklar, ob die niedrigere Rate von Hypoglykämien und kardiovaskulären Endpunkten in der Linagliptin-Gruppe auf die Substanz oder auf	Siehe hierzu Ausführungen zur eingereichten Stellungnahme von Mitgliedern des Helmholtz-Zentrums. (Prof. Schnell u.a.).

Stellungnehmer: O. Schnell et al.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Therapiestrategie zurückzuführen ist. Diese Aussage ist nicht nachvollziehbar, da die Substanzen in der Studie entsprechend dem üblichen klinisch-praktischen Vorgehen [1,2] angewendet wurden. Die Dosis von Sulfonylharnstoffen muss aufgrund ihres Hypoglykämierisikos aus Sicherheitsgründen unbedingt angepasst werden. Dies stellt die gängige klinische Praxis dar. Darüberhinaus ist es völlig unstrittig, dass in der zuvor genannten Studie zwingend eine graduelle Dosissteigerung des Glimepirids erfolgen musste, um die Zustimmung der Ethikkommission zu erhalten, die Studie überhaupt durchführen zu können. Linagliptin ist ohne Dosisanpassung mit einer Dosis von 5 mg zugelassen. Damit vergleicht die Studie gängige und in der Praxis übliche Therapiestrategien.	
Überdies lässt das IQWiG zahlreiche Belege außer Acht, die den Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko attestieren – darunter ein systematischer Review über 216 Studien [3-5]. Bei adipösen Diabetikern unter Glibenclamid-Therapie betrug die jährliche Hypoglykämie-Rate im 10-Jahres-Follow-up der UKPD (United Kingdom Prospective Diabetes)-Studie immerhin 17,5 % [6], obwohl die Stoffwechseleinstellung nach heutigen Maßstäben eher sogar im mäßig hyperglykämischen Bereich angesiedelt war. Hingegen generieren GLP-1-basierte Therapieansätze kein substanzeigenes Hypoglykämie-Risiko [7-11]. Dies bestätigt auch eine kürzlich in Lancet publizierte zweijährige Studie, die Linagliptin und Glimepirid als Kombinationspartner von Metformin verglichen hat [12]. 777 Patienten wurden mit Linagliptin (5 mg täglich)	

Stellungnehmer: O. Schnell et al.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und 775 Patienten mit Glimepirid (1–4 mg täglich) behandelt. Hypoglykämien waren bei 58 (7%) Patienten der Linagliptin-Gruppe und bei 280 (36%) Patienten der Glimepirid-Gruppe zu verzeichnen (p<0.0001) [12]. Auch ernsthafte Hypoglykämien waren unter Linagliptin seltener als unter dem Sulfonylharnstoff (1 [<1%] vs. 12 [2%] Patienten) [12].	
Schwere Hypoglykämien sind mit einem deutlichen Anstieg des Risikos für größere makrovaskuläre und mikrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache sowie Demenz verbunden [13,14]. Eine umfangreiche Analyse mit mehr als 100.000 Patienten konnte darüber hinaus ein spezifisches kardiovaskuläres Risiko der Therapie mit Glimepirid im Vergleich mit Metformin evaluieren [15]. Bei Patienten ohne Myokardinfarkt in der Vorgeschichte waren die Gesamtmortalität (HR 1.27 [1.18–1.36; p < 0.001]), die kardiovaskuläre Mortalität (HR 1,26 [1,14–1,39; p = 0.001]) und der kombinierte Endpunkt aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulär bedingtem Tod (1,29 [1,20–1,39: p < 0.001]) erhöht [15]. Demgegenüber ergab eine Metaanalyse von 70 Studien mit mehr als 40.000 Patienten, dass DPP-4-Inhibitoren das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Plazebo und anderen Blutglukose-senkenden Substanzen reduzieren [16]. Für größere kardiovaskuläre Ereignisse betrug das relative Risiko unter DPP-4-Hemmung 0,71, für Myokardinfarkte 0,77 und für Schlaganfälle sowie Gesamtmortalität 0,60 [16].	

Stellungnehmer: O. Schnell et al.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG zieht aber nicht nur das von Glimepirid ausgehende substanzspezifische Hypoglykämie-Risiko in Zweifel. Überdies beschränkt es seine Betrachtung vorzugsweise auf erstmalig auftretende Hypoglykämien. Auch hierbei werden wissenschaftliche Erkenntnisse nicht berücksichtigt. Mit jeder einzelnen schweren hypoglykämischen Episode steigt das Risiko einer demenziellen Entwicklung, wie eine longitudinale Studie mit annähernd 17.000 Typ 2 Diabetikern in einem mittleren Alter von 65 Jahren belegt [14]. Bei Patienten mit einer hypoglykämischen Episode war das relative Risiko um den Faktor 1,26 erhöht, nach der zweiten Episode um den Faktor 1,8 und nach der dritten Episode um den Faktor 1,94 [14].	
Aus dem im Vergleich zu Glimepirid deutlich niedrigeren Hypoglykämie-Risiko und dem günstigeren kardiovaskulären Risikoprofil ist zweifelsfrei ein deutlicher Zusatznutzen des DPP-4-Hemmers abzuleiten.	
Das IQWiG hat 458 Patienten der Studie 1218.20 aus der Analyse ausgeschlossen. Das IQWiG führt aus, dass diese Patienten mit 2 oder mehr oralen Antidiabetika vorbehandelt wurden, weshalb eine Kombinationstherapie mit Linagliptin plus Metformin nicht der Zulassung entspreche. Linagliptin ist jedoch unabhängig von der vorausgegangenen Medikation für die Kombination mit Metformin zugelassen.	
Bezüglich der Evaluierung des Zusatznutzens einer Dreifachthe-	

Stellungnehmer: O. Schnell et al.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rapie mit Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff nennt das IQWiG als zweckmäßige Vergleichstherapie die Kombination aus Humaninsulin und Metformin. Dies ist nur schwer nachvollziehbar, weil das IQWiG hier seiner eigenen Argumentation zu widersprechen scheint: In seiner Bewertung der Studie 1218.20 (Zweifachtherapie) führt das IQWiG aus, die Nutzenbewertung würde dadurch unmöglich gemacht, dass zwei unterschiedliche Therapiestrategien verglichen (BZ-gesteuerte vs. Therapie ohne konkreten BZ-Zielwert) werden. Folgt man dieser Argumentation, müsste die Kombination Humaninsulin/Metformin als Vergleichstherapie für die Dreifachtherapie ausscheiden. Auch hier handelt es sich um den Vergleich unterschiedlicher Therapiestrategien.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Journal Article. Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs 1998;55:563-584

2. Journal Article. Gallwitz B. Linagliptin-a novel dipeptidyl peptidase inhibitor for type 2 diabetes therapy. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes 2012;5:1-11

3. Journal Article. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2007;147:386-399

4. Journal Article. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. Clin Diabetes 2006;24:115-121

5. Journal Article. Gabriely I, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. Cleve Clin J Med 2004;71:335-342

6. Journal Article. 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;359:1577-1589

7. Journal Article. Gomis R, Owens DR, Taskinen MR, et al. Long-term safety and efficacy of linagliptin as monotherapy or in combination with other oral glucose-lowering agents in 2121 subjects with type 2 diabetes: up to 2 years exposure in 24-week phase III trials followed by a 78-week open-label extension. Int J Clin Pract 2012;66:731-740

8. Journal Article. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care 2007;30:890-895

9. Journal Article. Blonde L, Dagogo-Jack S, Banerji MA, et al. Comparison of vildagliptin and thiazolidinedione as add-on therapy in patients inadequately controlled with metformin: results of the GALIANT trial--a primary care, type 2 diabetes study. Diabetes Obes Metab 2009;11:978-986

10. Journal Article. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. Diabetes Care 2009;32:1649-1655

11. Journal Article. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab 2011;13:65-74

12. Journal Article. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2012;380:475-483

13. Journal Article. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010;363:1410-1418

14. Journal Article. 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;301:1565-1572

15. Journal Article. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J 2011;32:1900-1908

16. Journal Article. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2012

5.17 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	21.12.2012
Stellungnahme zu	Linagliptin (Trajenta®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einführung Am 03. Dezember 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss auf seiner Website die vom IQWiG neu erstellte Nutzenbewertungen für Linagliptin (Trajenta®) von Boehringer Ingelheim International GmbH im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen (Glimepirid, Glibenclamid) in der Monotherapie bzw. in der Zweifachtherapie mit Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen (Glimepirid, Glibenclamid) plus Metformin und in der Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach § 35a Absatz 5b SGB V veröffentlicht. Hierbei kommt das IQWiG in seiner Bewertung zum Ergebnis, dass für Linagliptin in der Monotherapie und in der Dreifachtherapie aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien und der Unmöglichkeit der Durchführung von indirekten Vergleichen keine Bewertung des Zusatznutzens möglich ist. Die vom Unternehmen genannten placebokontrollierten Studien lassen keine Aussagen zum Zusatznutzen von Linagliptin in diesen Therapien nach Auffassung des IQWiG zu. Für die Zweifachtherapie wird vom IQWiG moniert, dass aufgrund der unterschiedlichen Therapiestrategien in einer direkt vergleichenden Studie (Linagliptin plus Metformin ohne konkreten Blutzuckerzielwert als Therapiestrategie versus Glimepirid plus Metformin mit blutzuckerzielwertgesteuerter Therapiestrategie) es nicht sicher sei, dass die beobachteten Effekte allein auf die verwende-	Ausführungen zu den in der Einführung aufgeführten Aspekten erfolgen jeweils zu den detaillierten Diskussionen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ten Wirkstoffe zurückzuführen sind oder auch durch die unterschiedlichen Therapiestrategien bedingt sind. Die erneute Bewertung von Linagliptin erfolgte auf Basis des neuen §35a (5b) SGB V, laut welchem nach einem bis zum 31. Dezember 2012 veröffentlichten Beschluss zum Zusatznutzen der pharmazeutische Unternehmer jederzeit eine erneute Nutzenbewertung beantragen kann, wenn der Zusatznutzen als nicht belegt gilt, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt wurden. In der ersten Bewertung hatte der G-BA aufgrund der vom Unternehmen verwendeten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sitagliptin keinen Zusatznutzen festgestellt. Die Bewertung des IQWiG beruht auf drei potenziell relevante Studien (1218.50, 1218.20 und 1218.18), wobei die Studien für die Monotherapie und die Dreifachtherapie placebokontrolliert sind. Ein indirekter vergleich scheint auf Basis der vorhandenen und weiter recherchierten Studien für diese Therapien nicht realisierbar. Bei der für die Zweifachtherapie direkt vergleichenden Studie 1218.20 geht das IQWiG davon aus, dass die Effekte durch die unterschiedlichen Therapiestrategien bedingt sein können und berichtet, dass die hypoglykämischen und zerebrovaskulären Ereignisse vor allem während der Titrationsphase eintraten und somit mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung korrespondierten, sodass nach Auffassung des IQWiG die Ergebnisse der Studie 1218.20 nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin gegenüber Glimepirid herangezogen werden können.	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erneut zeigt sich, dass indirekte Vergleiche insofern sie nicht durchführbar sind, keinen gangbaren Weg für die Zusatznutzenbewertung darstellen. Erst recht nicht, wenn die zweckmäßige Vergleichstherapie eine sehr alte Substanz wie in diesem Fall ist und die Studienlage dementsprechend. Das IQWiG scheint wiederum bei der Bewertung der Zweifachtherapie (Linagliptin plus Metformin versus Glimepirid plus Metformin) zu verkennen, dass bei der Verwendung von Sulfonylharnstoffen auch in der reellen Versorgung Titrationsschemata entsprechend den geltenden Fachinformationen umgesetzt werden, um die Patienten bei intendierter Blutzuckereinstellung nicht durch eine erhöhte Anfangsdosierung hypoglykämischen Ereignissen auszusetzen. Dies ist bei der Anwendung von Linagliptin wiederum so nicht vorgesehen. Das Argument unterschiedlicher Therapiestrategien als alleiniger Erklärungsansatz für Effektunterschiede greift hier somit zu kurz.	
Hintergrund Im Rahmen der seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Wolfgang Kerner, Klinik für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten des Klinikums Karlsburg, Karlsburg) zu spezifischen Fragen eingebunden. Des Weiteren wurde nach Aussage des IQWiG die für die Erstbewertung des Wirkstoffs erhaltene schriftliche Beantwortung einer / eines externen Sachverständigen von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheits-folgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis herangezogen [Anm.	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. 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.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
des vfa: Es handelte sich um dieselbe Person, die weiter oben genannt wurde. Nach Aussage des IQWiG wurde für die Bewertung zudem die für die Erstbewertung des Wirkstoffs erhaltene schriftliche Beantwortung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen herangezogen [Anm. des vfa: Aus dem IQWiG Bericht A11-19 geht hervor, dass es sich um Frau Sabine Westermann vom Deutschen Diabetiker Bund e. V. handelt. Die Fragen an und die Antworten dieser externen Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. 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 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. Ferner wäre zumindest auch eine aktuellere Befragung von Patientinnen	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und Patienten bzw. Patientenorganisationen zu wünschen, da sich eventuell auch in kürzeren Zeiträumen (zwischen den beiden Nutzenbewertungen von Linagliptin) Änderungen in den Erfahrungen der Patienten mit der Versorgung von Diabetes Mellitus Typ II ergeben könnten. Anschließend wird zu einzelnen Punkten der IQWiG-Bewertung detailliert Stellung genommen.	
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung in Kombination mit 2.3.2 Studiencharakteristika und 2.7.2.4.1 Studiendesign und Population Das IQWiG moniert für die Bewertung der Zweifachtherapie von Linagliptin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur Kombination Glimepirid mit Metformin anhand der Studie 1218.20 zwei Sachverhalte und bedient sich dabei unterschiedlicher Argumente: (i) das Argument unterschiedlicher Therapiestrategien als potenziell alleinigen Erklärungsansatz für Effektunterschiede zwischen Linagliptin und Glimepirid sowie (ii) das .Argument, dass 30% der eingeschlossenen Studienpopulation eine Vorbehandlung mit Metformin in Kombination mit mindestens einem weiteren oralen Antidiabetikum erhalten hatten, was nicht der Zulassung von Linagliptin für die Zweifachtherapie entspräche und somit die Frage nach Auffassung des IQWiG aufwerfe, inwieweit die Ergebnisse dieser Patientenpopulation auf die „zulassungskonforme“ Patientenpopulation übertragbar seien. Zu (i): Der vfa kann dem Argument des IQWiG zur allein therapiestrategieabhängigen Effektivität nicht folgen. Bei Einsicht der	Das Vorgehen in der Studie 1218.20, Linagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. in 4-wöchigen Schritten vorsichtig aufzudosieren, entspricht dem Zulassungsstatus von Glimepirid

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
jeweiligen Fachinformationen zu Linagliptin und Glimepirid [1-3] ergibt sich folgendes Bild: Linagliptin soll mit einer Dosierung von 5mg einmal täglich verabreicht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Linagliptin und Metformin soll die Dosis von Metformin beibehalten werden. Bei Anwendung von Linagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kann unter Umständen eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken. Das heißt, dass aus der Fachinformation [1] nirgends die Möglichkeit eines Auftritierens bzw. Intensivierens der Therapie mit Linagliptin hervorgeht. In den Fachinformationen unterschiedlicher Hersteller zu Glimepirid (1/2/3mg & 4/6mg) [2,3] wird eindeutig empfohlen, die Dosierung nach den Ergebnissen der Blut- und Harnzuckerbestimmungen zu richten und bei nicht zufrieden stellender Stoffwechseleinstellung (ergo ist hier eine Schwelle im Sinne eines Blutzuckerzielwertes zu definieren) die Dosis entsprechend der glykämischen Situation (erneut wird auf den Blutzuckerwert hier referiert) schrittweise in Intervallen von circa 1 bis 2 Wochen zu erhöhen. Dabei beträgt die empfohlene Maximaldosis 6mg Glimepirid pro Tag. Und für die Kombinationstherapie mit Metformin lautet es in den Fachinformationen: „Bei Patienten, bei denen mit der maximalenTagesdosis von Metformin allein keine ausreichende Stoffwechseleinstellung erzielt wird, kann eine begleitende Therapie mit Glimepirid eingeleitet werden. Während die Metformin-Dosierung beibehalten wird, beginnt die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosis, die dann in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung (ergo Blutzuckerzielwert) schrittweise bis zur ma-	und der zum Zeitpunkt der Studie für Linagliptin angestrebten Zulassung. Daher wird die Studie 1218.20 für die Bewertung von Linagliptin berücksichtigt.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ximalen Tagesdosis erhöht wird (ergo Auftitrierung). Diese kombinierte Therapie muss unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung begonnen werden“. Zusammenfassend geht aus den Fachinformationen Folgendes zu einem fachinformationskonformen Studiendesign hervor: Für den Linagliptinarm kann keine Auftitrierung vorgenommen werden, weil dies so nicht vorgesehen ist und eine Anpassung des Metformins ebenfalls nicht. In der entsprechenden Studie (1218.20) wurde eine Maximaldosierung für Metformin festgelegt. Im Kontrollarm muss fachinformationsgerecht für die Sulfonylharnstoffe (hier Glimepirid) eine „angestrebte Stoffwechselleistung“ (also ein Blutzuckerzielwert) verfolgt werden und zur Erreichung hierfür kann schrittweise die Glimepiriddosis in Kombination mit Metformin schrittweise erhöht werden (Auftitrierung). Somit hat der Hersteller bezogen auf das gewählte Studiendesign fachinformationskonform die Dosierungen in den jeweiligen Armen der Studie festgelegt und würde bei Abweichungen davon sich wiederum rechtfertigen müssen, wieso er abgewichen ist. Dass vermehrt Hypoglykämien sowie zerebrovaskuläre Störungen in dem Kontrollarm auftreten, kann auch Folge der fachinformationskonformen Anwendung von Glimepirid und somit auf die Substanz und ihre adäquate Anwendung zurückzuführen sein und nicht unbedingt auf das Therapieschema alleine, zu dem es auch keine Alternative gibt, will man Glimepirid entsprechend den Fachinformationen verabreichen oder mit anderen Worten, die Anwendung von Glimepirid kann nicht losgelöst von seinen Fachinformationen erfolgen, die sowohl eine schrittweise Dosiserhöhung als auch eine angestrebte Stoffwechselleistung (Blutzuckerzielwert) vorsehen. Darüber hinaus sind einige Hypoglykä-	Mit der zielwertgerichteten Therapie im Glimepirid-Arm zu Beginn der Studie wurde eine intensive antidiabetische Therapie verfolgt. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes im Glimepirid-Arm zu beobachten. Im Linagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im Linagliptin-Arm anfänglich eine Senkung der HbA1c-Werte ein. Diese war in Relation zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz der HbA1c-Werte war zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant. Es ist anzunehmen, dass die unterschiedlichen Therapiestrategien für Glimepirid und Linagliptin in der Anfangsphase der Studie im Glimepirid-Arm zu einer stärkeren Blutzuckersenkung und damit erhöhten Hypoglykämierisiko führten. Gestützt wird diese Annahme durch den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien, wie er vom IQWiG für Hypoglykämien höheren Schweregrades in der gesamten Studienpopulation dokumentiert wurde. Er korrespondiert mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Hypoglykämien höheren Schweregrades traten insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie und häufiger unter Glimepirid auf. Es ist es somit nicht auszuschließen, dass die unterschiedlichen Therapieeffekte durch die unterschiedlichen Therapiestrategien für die eingesetzten Wirkstoffe Glimepirid und Linagliptin induziert worden sind.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mien ab der 30 Woche und mit einem Peak in der 49-52 Woche ausschließlich in der Glimepiridgruppe aufgetreten und zwar lange nach der dreimonatigen (12 Wochen) Titrationsphase und somit definitiv nicht in Zusammenhang mit der Titration zu bringen. Zu (ii): Unabhängig von einem 30 % Patientenanteil, der nach Auffassung des IQWiG nicht zulassungskonform behandelt (Vorbehandlung mit Metformin allein) wurde (1093 von 1551 Patienten), stellt sich die Frage nach der Strukturgleichheit der beiden Arme und nach den Therapieeffekten in Abhängigkeit von der Vorbehandlung. Da der Anteil der Patienten, die zuvor mit mehr als einem oralen Antidiabetikum behandelt wurde, sich nicht unterscheidet (29,9 % versus 29,2 %), ist von einer Einhaltung der Strukturgleichheit in beiden Armen auszugehen. Ferner scheint der Einschluss eines kleineren Anteils von Patienten mit entsprechender Vorbehandlung der Versorgungsrealität näher zu kommen und somit hinsichtlich der Aussagekraft der Studie diese sogar nicht einzuschränken, sondern hinsichtlich ihrer externen Validität zu unterstützen. Da dieser Einschluss, wenn überhaupt, eher den Effektunterschied kleiner ausfallen lassen kann, sich also eher zulasten des Effektors auswirken kann, und keine Verzerrung aufgrund der ausbalancierten Anteile in beiden Armen zu erwarten ist, stellt dies nach Auffassung des vfa keinen Mangel der betrachteten Studie dar. Abschließend sei auf einen semantischen Aspekt hingewiesen, der sowohl für das Herstellerdossier als auch den IQWiG-Bericht gilt: Während in Zusammenhang mit der „Ethnie“ bzw. „Rasse“ (Originaltext IQWiG beispielsweise in A05-09: „Vergleichende	Auch die EMA stellt daher fest, dass bei einer geringeren blutzuckersenkenden Wirksamkeit von Linagliptin sein positiver Effekt auf die Hypoglykämierate überschätzt worden sein könnte. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat bestätigt, dass eine vorausgegangene Kombinationstherapie durch die Indikationsformulierung nicht ausgeschlossen ist. Abweichend vom IQWiG hat der G-BA daher eine Auswertung der gesamten Studienpopulation der mit dem Dossier vorgelegten Studie 1218.20 durchgeführt.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“) auch von „weißen“, „schwarzen“, „nicht schwarzen“ Patienten sowie „Lateinamerikaner“, „Afrikaner“ gesprochen wird, kommt es hier wie in anderen Fällen zu einer Übertragung des englischen Begriffs „caucasian“ ins Deutsche als „Kaukasisch“. Heutzutage wird zwar aus Gründen der „politischen Korrektheit“ im englischen Sprachraum (v. a. in Nordamerika) „caucasian“ als Synonym für Europäer bzw. weiße oder hellhäutige Menschen verwendet, in der deutschen Sprache ist dieser Begriff dennoch mit Blumenbachs Rassenaufteilung (kaukasische Varietät) assoziiert und damit als Sammelbezeichnung der veralteten und wissenschaftlich widerlegten Rassentheorie bekannt und überholt. Eine wortwörtliche aber kontextfreie Übertragung der Begriffe aus dem Englischen kann aber zu ungewollten semantischen Irritationen führen, weshalb andere Termini – wie weiter oben genannt – hier zu bevorzugen wären.	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Linagliptin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Januar 2013
von 11.45 Uhr bis 13.49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG):

Herr Prof. Dr. Matthaei

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmer für die Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:

Herr Pfeil

Angemeldete Teilnehmerin für die Firma AstraZeneca GmbH:

Frau Dr. Pahor

Angemeldeter Teilnehmer für die Forschergruppe Diabetes e. V. am Helmholtz Zentrum:

Herr Prof. Dr. Schnell

Angemeldeter Teilnehmer für den Bundesverband Niedergelassener Diabetologen e. V. (BVND):

Herr Dr. Klausmann

Angemeldete Teilnehmer für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr PD Dr. Diederich

Angemeldete Teilnehmer der Firma Boehringer Ingelheim International GmbH:

Herr Dr. Pfannkuche

Herr Dr. von Eynatten

Herr Prof. Dr. Woerle

Frau Dr. Emser (nicht anwesend)

Herr Dr. Mehlburger

Angemeldete Teilnehmer der Firma Lilly Deutschland GmbH:

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Herr Dr. Bluhmki

Angemeldete Teilnehmer der Firma Novartis Pharma GmbH:

Herr Dr. Dworak

Herr Dr. Klebs

Angemeldeter Teilnehmer für das Institut für klinische Forschung und Entwicklung Mainz :

Herr Prof. Dr. Forst

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

Herr Dr. Frick

Herr Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmer der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Herr Dr. Krobot

Herr Dr. Lang

Beginn der Anhörung: 11.45 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich darf Sie bitten, Platz zu nehmen. Zunächst einmal Entschuldigung dafür, dass es ein bisschen länger gedauert hat. Von der Zeitplanung her sind wir ein wenig aus dem Takt. Das hat sich daraus ergeben, dass die erste Anhörung doch deutlich mehr Zeit in Anspruch genommen hat, als wir eingeplant hatten. Es hatten sich nämlich noch eine Reihe von Fragestellungen ergeben, die wichtig für die Beurteilung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung waren. Jeder hat da das Anrecht, seine Belange hier in der gebotenen Art und Weise darzustellen. Insofern mögen Sie das bitte als Zeichen werten, dass es sich hier nicht nur um formale Akte handelt, sondern auch wirklich ernst genommen wird, was hier vorgetragen wird.

Wir haben uns jetzt im Rahmen der Anhörung mit Linagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zu befassen. Wir haben eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5b. Im ersten Verfahren ist der Zusatznutzen als nicht belegt geltend eingestuft worden, weil bestimmte Nachweise als nicht vollständig angesehen worden sind. Wir haben nun am 3. September 2012 ein neues Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegt bekommen, das auch an das IQWiG übermittelt worden ist. Das IQWiG hat am 23. November eine entsprechende Dossierbewertung vorgelegt, die dann Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens geworden ist.

17 Stellungnehmer haben sich zu dem geäußert, was Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens war. Stellung-nehmer waren neben Boehringer Ingelheim die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Diabetes Gesellschaft, diabetesDE, die Forschergruppe Diabetes e. V. des Helmholtz Zentrums München, der Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, dann Sanofi, Bristol-Myers, MSD, Janssen-Cilag, Novartis, UCB-pharma GmbH, dann Herr Professor Lehnert u. a. von der Medizinischen Klinik Lübeck, Herr Professor Landgraf als Vorsitzender der Deutschen Diabetes-Stiftung, Herr Professor Forst u. a. vom Institut für klinische Forschung und Entwicklung in Mainz, Herr Professor Scholz vom St. Elisabeth-Krankenhaus in Leipzig und last but not least der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Heute sind hier bei der Anhörung anwesend Herr Professor Matthaei und Herr Professor Müller-Wieland von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Herr Pfeil von Bristol-Myers, Frau Pahor von AstraZeneca, Herr Professor Schnell von der Forschergruppe Diabetes am Helmholtz Zentrum, Herr Klausmann vom Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, Herr Professor Mühlbauer und Herr Diederich von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herr Pfannkuche, Herr von Eynatten, Herr Professor Woerle und Frau Emser von Boehringer, dann Frau Professor Kretschmer und Herr Bluhmki von Lilly, Herr Dworak und Herr Klebs von Novartis, Herr Professor Forst vom Institut für klinische Forschung und Entwicklung, Herr Frick und Herr Dintsios vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie Herr Krobot und Herr Lang von MSD Sharp. Das sind diejenigen, die ich auf der Liste habe. Falls hier noch jemand sitzen sollte, den ich nicht aufgerufen habe, bitte ich ihn, sich bemerkbar zu machen.

(Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim): Frau Emser aus unserem Hause ist krank! Deswegen hatten wir Herrn Mehlburger nachgemeldet!)

– Also streiche „Frau Emser“, setze „Herrn Mehlburger“. Das ist entsprechend protokolliert.

Dann schlage ich vor, dass wir unmittelbar in die Anhörung einsteigen. Es wird ein Wortprotokoll geführt. Des-halb bitte ich Sie, wenn Sie einen Wortbeitrag leisten, Ihren Namen zu nennen. Ich bitte auch, das, was bereits schriftlich vorgetragen worden ist, hier nicht noch einmal in aller epischen Breite vorzutragen, sondern Ihren Vortrag wirklich auf die aus Ihrer Sicht elementaren, wesentlichen Punkte zu beschränken, damit die Dinge dann auch vernünftig diskutiert werden können. Insbesondere sind Dinge von Interesse, die sich möglicherweise noch nach dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren ergeben haben, wobei sich wohl hinsichtlich der Frage, ob die Zulassungsstudien, die jetzt Gegenstand des frühen Nut-

zenbewertungsverfahrens geworden sind, verwertbar oder nicht verwertbar ist, in den letzten Wochen seit Abgabe der schriftlichen Stellungnahme keine wesentlichen Änderungen ergeben haben werden.

Ich würde vorschlagen, dass wir mit Boehringer Ingelheim beginnen. Im Vordergrund Ihrer Stellungnahme steht der aus meiner Sicht auch wirklich heute entscheidende Punkt, ob nämlich die Studie 1218.20 zur Zusatznutzenbewertung geeignet ist oder nicht. Das ist die aus meiner Sicht entscheidende Fragestellung, mit der wir uns zu beschäftigen haben. Ich weiß nicht, wer von Boehringer beginnen möchte. – Herr Pfannkuche, bitte schön. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim): Zunächst einmal, Herr Hecken, vielen Dank für die Einladung und die einführenden Worte. – Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte jetzt die Stellungnahme, wie Herr Hecken das auch schon gesagt hat, nicht replizieren, sondern einige Punkte noch einmal exemplarisch hervor-heben.

Zunächst möchte ich ganz kurz meine Kollegen vorstellen: Frau Professor Kretschmer ist Pharmakologin und bei Lilly verantwortlich für den Bereich Market Access. Herr Mehlburger ist bei uns im Hause wissenschaftlicher Mitarbeiter für den Bereich Diabetologie und als solcher auch Experte für das Frühbewertungsdossier. Herr Max von Eynatten ist Diabetologe, Internist und Nephrologe und bei uns im Hause verantwortlich für das Linagliptin-Studienprogramm. Herr Professor Hans-Jürgen Woerle ist ebenfalls Internist, Diabetologe und Endokrinologe und bei uns im Hause der verantwortliche Therapiegebietsleiter aus der Medizin. Mit Herrn Bluhmki, ebenfalls aus unserem Hause, haben wir noch den zuständigen Therapiegebietsstatistiker dabei, der auch die statistische Expertengruppe bei uns im Hause leitet. Für die heutige Anhörung halten wir drei Punkte für sehr wichtig.

Der erste Punkt ist der Vergleich von Linagliptin gegenüber Glimepirid in der Zweifachtherapie on top zu Metformin. In der Studie 1218.20 ausgedrückt ist, wie gefordert, ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die der G-BA bestimmt hat. Das Studiendesign der Studie ist im Einklang mit den Leitlinien der Europäischen Arzneimittelagentur vereinbart worden und steht auch im Einklang mit diesen. Die Anwendung von Glimepirid und Linagliptin erfolgte wie von der Zulassung gefordert und wie auch in der Fachinformation niedergeschrieben. Der Therapiezielwert von 110 mg/dl liegt innerhalb der Empfehlung der nationalen und internationalen ärztlichen Leitlinien. Das Vorgehen in der Studie entspricht den Anforderungen der Verfahrens-ordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, in der es heißt: Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss gemäß der Zulassung eingesetzt werden und den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen.

Der zweite Punkt, den wir hier noch einmal erwähnen wollen, ist, dass alle Patienten innerhalb der Studie inner-halb der Zulassung behandelt worden sind und deswegen auch die gesamte Studie bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden muss. Das BfArM als zuständige Bundesoberbehörde bestätigt diese Auf-fassung, dass die Zulassung nicht danach unterscheidet, ob mit einer Zweifachtherapie vorbehandelt wurde. Durch die Randomisierung in der Studie ist zudem die Gleichverteilung der vorbehandelten Patienten auf beide Studienarme gewährleistet. Die Studienpopulation bildet darüber hinaus die aktuelle Versorgungsrealität adäquat ab.

Als dritten Punkt möchten wir hier noch einmal erwähnen: Wie im Dossier dargelegt, konnte die Vergleichsstudie Linagliptin vs. Glimepirid on top zu Metformin das primäre Ziel der therapeutischen Äquivalenz nachweisen. Darüber hinaus konnte die Studie zeigen, dass Linagiptin gegenüber Glimepirid signifikant weniger Hypoglykämien auslöst, eine relative Gewichtsreduktion vorweisen kann und zu einer signifikanten Reduktion von Schlaganfällen führt.

Meine sehr geehrten Damen und Herren, nach diesen einführenden Worten möchte ich jetzt auch zum Ende kommen, um das Eingangsstatement kurz zu halten. Wir sind uns bewusst, dass die vor uns liegende Aufgabe mit einer großen Verantwortung einhergeht und sicherlich nicht leicht ist. Wir würden uns hierbei wünschen, dass man bei der Bewertung offen miteinander umgeht und die vorliegende hochwertige Evidenz auch ausreichend und angemes-

sen berücksichtigt. Wir denken, die Studie 1218.20 ist eine solide Studie, die den Zusatznutzen von Linagliptin überzeugend darlegen konnte. An dieser Stelle würde ich gerne Herrn von Eynatten bitten, ganz kurz auf das Studiendesign und die Ergebnisse einzugehen, da diese Studie doch sehr zentral ist.

Ich danke Ihnen, meine sehr verehrten Damen und Herren, für die Aufmerksamkeit.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr von Eynatten, bitte.

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! In ein, zwei Minuten möchte ich Ihnen nur den Hintergrund der heute hier diskutierten 1218.20-Studie etwas näherbringen. Die Studie ist eine zulassungsrelevante Studie aus dem globalen Entwicklungsprogramm für Linagliptin. Die Studie wurde in insgesamt 16 Ländern in den Jahren 2008 bis 2010 durchgeführt. Drei Viertel der über 1.500 eingeschlossenen Patienten kamen aus Europa, über 500 der Patienten allein aus Deutschland. Wir haben uns in dieser Studie entschlossen, Linagliptin mit dem in Deutschland am häufigsten verwendeten Sulfonylharnstoff, dem Glimepirid, in einer sogenannten randomisierten doppelblinden kontrollierten Studie zu vergleichen. Es ist insbesondere wichtig, festzustellen, dass beide Substanzen, Linagliptin und Glimepirid, entsprechend den Fachinformationen in Deutschland eingesetzt wurden. Der primäre Endpunkt dieser Studie war ein Nichtunterlegenheitsendpunkt.

Darüber hinaus hat die große Anzahl von Patienten aber auch dazu geführt, dass wir – beabsichtigt – relevante Sicherheitsaspekte in dieser Studie mit untersuchen wollten. Das sind Sicherheitsaspekte, die in der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes von immenser Wichtigkeit sind. Das ist zum einen das Auftreten von Unterzuckerungen, sogenannten Hypoglykämien, als auch die Entwicklung des Körpergewichts über den Verlauf der Studie. Zudem wissen wir, dass kardiovaskuläre Sicherheit unabhängig von jeder Substanz immens wichtig ist, wenn man neue Arzneistoffe betrachtet. Von daher haben wir ein unabhängiges Expertenkomitee vor Beginn der Studie eingesetzt, das kardiovaskuläre Ereignisse entsprechend adjudizierte.

Zu den Endpunkten: Die Daten unserer Studie belegen unseres Erachtens zweifelsfrei, dass bei glykämischer Nichtunterlegenheit signifikant weniger Unterzuckerungen unter Linagliptin aufgetreten sind. Darüber hinaus war der Gewichtsunterschied ebenfalls signifikant und zeigte nach zwei Jahren einen Unterschied von 2,7 kg. Die kardiovaskulären Ereignisse sind ebenfalls bemerkenswert. Insgesamt wurden 24 solcher Ereignisse mit Glimepirid beobachtet, nur 12 davon mit Linagliptin. Das entspricht einer signifikanten Risikoreduktion, die relativ um 54 Prozent verringert war. Noch eindrücklicher ist das vielleicht beim nicht tödlichen Schlaganfall: 11 nicht tödlichen Schlaganfällen unter Glimepirid standen nur 3 bei Linagliptin gegenüber, und das wiederum führte erneut zu einer signifikanten Risikoreduktion, diesmal sogar von 73 Prozent.

Die Daten zeigen also bereits zum heutigen Zeitpunkt unseres Erachtens einen patientenrelevanten Mehrnutzen von Linagliptin gegenüber Glimepirid. Der Hersteller Boehringer Ingelheim ist aber von den kardiovaskulären Vorteilen des Linagliptin so überzeugt, dass wir diese in einer langfristigen Outcome-Studie bezüglich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität weiter bestätigen möchten. Die Studie hat 2010 begonnen und wird 6.000 Patienten über den Zeitraum von bis zu sechseinhalb Jahren verfolgen. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das heißt, sie läuft jetzt seit zwei, zweieinhalb Jahren.

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Wir haben inzwischen 6.000 Patienten fertig rekrutiert, und die Studie ist unterwegs.

Herr Hecken (Vorsitzender): Und die Endergebnisse werden dann in vier Jahren geliefert? Wann gibt es Zwischenergebnisse?

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Der mittlere Beobachtungszeitraum wird sechseinhalb Jahre betragen. Im Zeitraum zwischen 2016 bis 2018 erwarten wir die Ergebnisse.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Ganz herzlichen Dank. – Ich frage jetzt in die Runde: Gibt es Fragen zur Eignung der Studie? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die Einführung. Herr Pfannkuche, ich möchte jetzt nicht auf das Problem der Therapiestrategiekombination mit dem Arzneimittel eingehen, sondern nur auf den zweiten Punkt, den Sie an-gesprochen haben, und zwar, ob denn die gesamte Population der Studie geeignet ist.

Sie führen ein Schreiben des BfArM an, welches Sie auch der Stellungnahme beigelegt haben und in dem, wie Sie eben gesagt haben, das BfArM die Auffassung bestätige, dass auch eine Kombinationstherapie vorab dazu führt, dass in dieser konkreten Indikation Linagliptin plus Metformin – also eine Zweifachkombination – zugelassen wäre. Die Antwort liegt ja bei. Dort lese ich nichts von einer Kombinationstherapie, sondern dort lese ich alleine „mit irgendeinem anderen oralen Antidiabetikum“, dass also eine Monotherapie durchgeführt wurde. Das BfArM sagt, entscheidend für die Verordnung in dieser Indikation ist, dass zum Zeitpunkt der Verordnung eine Metformin-Monotherapie vorliegt.

Gehen wir jetzt einmal von einer Monotherapiebehandlung durch irgendein anderes orales Antidiabetikum vorab, also keine Kombinationstherapiebehandlung vorab, aus: Sind Sie in Ihrer Studie dann so vorgegangen, dass Sie durch eine Auswaschphase und Umstellung auf Metformin praktisch eine – ich nenne es einmal so – künstliche Situation hergestellt haben, die dann zu der Zulassung führt? Das heißt, haben Sie die Patienten quasi zwangsumgestellt auf eine Metformin-Monotherapie, auch wenn sie vorher ein anderes orales Antidiabetikum hatten? Oder haben Sie vielleicht sogar aus einer Situation heraus, wo eine Zweifach- oder gar Dreifachtherapie nicht ausreichend war – das war ja überhaupt das Kriterium, ein Screening durchzuführen –, dann eine Zwangsumstellung in der Run-in-Phase auf eine Metformin-Monotherapie vorgenommen? Wenn Sie das so gemacht haben, stelle ich die Frage: Entspricht das denn der Realität, dass man das so machen würde, wenn Patienten unter einer Zweifachbehandlung nicht ausreichend eingestellt sind, dass man sie erst einmal auf eine Metformin-Monotherapie zurückfährt, anstatt zu eskalieren, was man ja erwarten würde?

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Zunächst einmal ist wichtig, dass alle Patienten zuvor mit Metformin behandelt wurden. Niemand wurde neu auf Metformin gesetzt, um die Einschlusskriterien zu erfüllen. Zusätzlich zu Metformin konnten ein oder maximal zwei weitere Medikamente verwendet werden. Ich denke, die Gruppe, die zusätzlich zu Metformin zwei weitere Medikamente bekommen hat, können wir in der Diskussion heute weitgehend ausschließen. Es waren nur zwei Patienten in der gesamten Studie. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten in der Studie – das waren 30 Prozent – hatte zusätzlich ein weiteres orales Antidiabetikum, und dieses Antidiabetikum wurde zunächst für den Zeitraum von sechs Wochen gestoppt. Die Patienten sind anschließend nur in die Studie aufgenommen worden, wenn sie nach diesen sechs Wochen immer noch die Einschlusskriterien erfüllten, vor allen Dingen hinsichtlich des HbA1C-Wertes, und wurden dann anschließend zwei Wochen einer sogenannten Placebo-Run-in-Phase unterzogen. Das ist gängiges Studienprozedere. Das heißt, sie sind dann acht Wochen stabil nur mit Metformin behandelt worden, bevor sie dann entweder auf Linagliptin oder Glimepirid randomisiert wurden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe dazu ein, zwei Nachfragen. Es ist ja nicht verwunderlich, dass Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings unter einer Zweifachtherapie einen HbA1c-Wert haben, der zum Studieneinschluss führen würde – sprich: nicht ausreichend eingestellt sind –, auch noch, nachdem man das zweite Präparat, das Kombinationspräparat, weggenommen hat, für den Studieneinschluss geeignet sind. Man erwartet ja nicht, dass der HbA1c-Wert sinkt, wenn man weniger orale Antidiabetika gibt. Das heißt, Sie bringen sie doch dadurch, dass sie den zweiten Kombinationspartner wegnehmen, künstlich von einer nicht ausreichenden Einstellung in eine noch weniger ausreichende Einstellung. Dies machen Sie de facto in der Studie. Denn Sie haben vergessen, zu erwähnen, dass fast alle Pa-

tienten, die einen zweiten Kombinationspartner bekommen haben, Sulfonyl-harnstoff bekommen haben.

Eigentlich machen Sie Folgendes: Sie vergleichen in diesem Arm der 30 Prozent der Patienten quasi die Fort-führung einer bereits festgestellten, nicht ausreichenden Kombinationstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff – das führte ja überhaupt zum Screening dieser Patienten – mit einen Therapiewechsel. Nach einer zwischenzeitlichen kurzen Unterbrechung – Wegnahme von Sulfonylharnstoff – führen Sie die ursprüngliche Therapie Metformin plus Sulfonylharnstoff fort. Das ist aber nicht das, was die Zulassung beschreibt. Die Zulassung beschreibt, dass man eine Metformin-Monotherapie hat, die nicht ausreicht, und dass man dann in eine Eskalation gehen möchte.

Die Situation, die Sie für die anderen Patienten haben, ist ja auch für Linagliptin in der Zulassung abgedeckt, nämlich wenn Metformin und Sulfonylharnstoffe zusammen nicht ausreichen, kann es Sinn machen, Linagliptin als dritte Therapie zu geben. Das sind aber andere Patienten. Unabhängig von der Zulassung muss man dann natürlich schauen, ob sich dort nicht auch andere Ergebnisse zeigen. Ihre Studie zeigt auch, dass sich da Hin-weise auf andere Effekte zwischen diesen Patientengruppen ergeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Forst, bitte.

Herr Prof. Dr. Forst (Institut für klinische Forschung und Entwicklung): Zunächst einmal, glaube ich, muss man hier darstellen, dass es sich durchaus – das wurde hier ja vorhin gesagt – um zulassungsrelevante Studien handelt. Es ist ein mögliches Vorgehen, das sowohl von der EMA als auch von der FDA so anerkannt und auch vorgegeben ist, dass man Patienten aus einer Therapie auch ausschleichen oder auswaschen kann, bevor man sie in die Studie aufnimmt. Diese sechs Wochen sind doch durch diese Gremien vorgegeben. Laut den Vorgaben sowohl der EMA als auch der FDA gilt das dann als ein Metformin-monotherapierter Patient im Sinne der Studie.

Es ist natürlich so – da gebe ich Ihnen völlig recht, Herr Kaiser –, dass man normalerweise bei Patienten, die mit einer Kombination aus Sulfonylharnstoff plus Metformin unzureichend eingestellt sind, nicht sechs Wochen erst einmal absetzen würde. Das steht außer Frage. Man würde entweder eskalieren oder die Therapie komplett umstellen. Dennoch gibt es das immer wieder, dass Patienten von der Therapie mit Metformin und Sul-fonylharnstoff auf eine andere Therapie umgestellt werden, wobei man dann in der Regel den Sulfonylharnstoff wegnimmt und ein anderes Medikament hinzunimmt, sei es ein DPP-4, ein GLP-1 oder Insulin, allerdings ohne diese Auswaschphase von sechs Wochen. Diese wiederum ist durch die Vorgaben der EMA und auch der FDA bedingt, sodass man hier die Definition der Metformin-Monotherapie wiederhergestellt hat. Das ist der Hinter-grund, und ich denke, er ist ganz solide und absolut legitim.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser noch einmal, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich hinterfrage gar nicht, dass das Vorgaben der Zulassungsbehörden sind. Dadurch sollen teilweise bestimmte Studien ermöglicht werden. Die Frage, die sich der G-BA stellen muss und die wir uns als IQWiG natürlich auch gestellt haben, ist die, was bei der erfolgten Zulassung von Linagliptin für die Nutzenbewertung relevant ist, sprich auch für Therapiesituationen, denen sich Patienten in Deutschland gegenübergestellt sehen. In einer Situation – Sie haben das ja gerade selbst beschrieben –, in der eine Zweifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht ausreicht, ist es in der Regel keine Option, zwischendurch eine Metformin-Monotherapie zu geben und mit der alten Therapie zwei Jahre später weiterzumachen. Ich gehe einmal davon aus, dass alle hier, die Patienten praktisch behandeln – auch ich war praktisch, klinisch tätig und habe Patienten mit Diabetes behandelt –, wissen, dass man das nicht macht, sondern dass man sich, wenn es nicht ausreichend ist, überlegt, wie man die Therapie ändert, dass man eskaliert oder umstellt, so wie Sie es beschrieben haben.

Deswegen haben wir uns – auch unabhängig von der Zulassungsfrage – selbstverständlich die Frage gestellt: Kann man die Ergebnisse dieser Patientengruppe eigentlich auf die deut-

sche Situation übertragen? Das ist eine entscheidende Frage. Noch einmal: Ich hinterfrage die Zulassungskriterien nicht, aber man muss sich natürlich für die Nutzenbewertung überlegen, welche Aussagen die Studie treffen kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Woerle, bitte.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer Ingelheim): Wir unterliegen hier einem methodologischen Fehler. Es geht um das Dogma, dass nicht immer prinzipiell eine Eskalationstherapie beim Typ-2-Diabetes durchgeführt wird, von einer Monotherapie zur dualen Therapie zur Triple-Therapie. De facto ist es so, dass circa 20 bis 30 Prozent aller Patienten, die auf einen DPP-4-Inhibitor eingestellt werden, von einer Therapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff umgestellt wurden. Der simple Grund, warum wir einen Wash-out in einer zulassungsrelevanten Studie durchführen müssen, ist, dass wir pharmakodynamische Effekte der bisherigen Therapie – sprich: des Sulfonylharnstoffs – ausschließen müssen. Durch eine Wash-out-Phase von sechs Wochen plus ei-ner zweiwöchigen Run-in-Phase können Sie jegliche Effekte auf die glykämische Kontrolle der bisherigen Sulfonylharnstofftherapie ausschließen. Genau aus diesem Grund wird es explizit so in den europäischen und auch in den amerikanischen Zulassungsbestimmungen beschrieben. Faktum ist aber, dass zum Zeitpunkt der Randomisierung alle Patienten Metformin-monobehandelt sind. Es ist nicht davon auszugehen, dass unterschiedliche Behandlungseffekte in dieser Population zu erwarten sind, und wir haben auch keine unterschiedlichen Behandlungseffekte in dieser Population gesehen.

Zu Ihrem Punkt. Ich habe mit Erstaunen Ihre Analyse gelesen. Wenn wir die Gesamtpopulation aller Patienten anschauen, die behandelt wurden, wenn wir die Patienten anschauen, die von vornherein eine Metformin-Monotherapie hatten, versus die Patienten mit Wash-out, dann sehen wir identische Effekte. Die Effekte gehen alle in die gleiche Richtung. In manchen Punkten verlieren wir vielleicht Signifikanz. Das ist natürlich aufgrund der geringeren Sample Size, die untersucht wird, so, aber die Ergebnisse bei Wash-out und bei nicht Wash-out sind prinzipiell absolut konsistent. Ich widerspreche Ihnen in diesem Punkt. Ich bin fest davon überzeugt, dass es sich hier um eine homogene Population handelt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Forst und dann Frau Eckhardt. Bitte.

Herr Prof. Dr. Forst (Institut für klinische Forschung und Entwicklung): Herr Kaiser, wenn Sie sagen, dass das Patienten sind, die unzureichend auf den Sulfonylharnstoff reagiert haben oder die nicht ausreichend ein-gestellt waren, dann würde man ja, wenn man sie hinterher wieder auf diese Therapie randomisiert, erwarten, dass diese Patienten auf diese Therapie im Hinblick auf die Blutglucosekontrolle sehr schlecht reagieren; denn sonst wäre es ja vorher nicht unzureichend gewesen. Umso verblüffender ist, dass die Gruppe derer, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurden, eben mit der Blutglucosesenkung, mit der HbA1c-Senkung, wieder so gut auf den Sulfonylharnstoff reagiert haben. Das widerspricht ein bisschen der Aussage, dass es einfach eine verminderte Wirkung gewesen wäre oder dass das irgendwie das Ergebnis verfälscht hätte. Man hätte das dort nicht mehr erwartet. Auch Sulfonylharnstoff-Patienten, bei denen wieder Sulfonylharnstoffe eingesetzt wurden, haben auf den Sulfonylharnstoff reagiert, und zwar so, dass am Ende der Studie die Non-Inferiority für die bei-den Substanzen herausgekommen ist. Das beißt sich ein bisschen. Theoretisch hätten Sie recht, aber das beißt sich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Eckhardt.

Frau Eckhardt: Das passt gerade nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Wie sieht die Versorgungssituation denn realistisch aus? Wir haben im Laufe der Zeit ja die Glitazone als Therapiemöglichkeit verloren, sodass es also durchaus üblich war, Patienten aus einer bisher bestehenden Therapie auf irgendetwas anderes umstellen zu müssen. Gerade in diesem Zeitraum war das ja eine übliche Situation.

Das Zweite. Ich habe jetzt ein Problem: Die nicht naiven Sulfonylharnstoff-Patienten – Sie bemängeln ja, dass die da sind – reagieren ja dann auch noch mit Hypoglykämien. Auch das

widerspricht sich ja. Also, wir haben ja diese doch deutliche Anzahl der Hypoglykämien bei den Sulfonylharnstoff-Patienten, und wenn man jetzt davon ausgeht, dass die das ja alles vorher schon gekannt haben, dann hätte das ja gar nicht sein sollen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Kaiser, antworten Sie.

Herr Dr. Kaiser: Als Antwort auf Herrn Forst und jetzt auch auf Sie, Herr Rodewyk. Wenn man davon ausgehen würde, dass in einem solchen Fall Sulfonylharnstoffe überhaupt nicht mehr wirken – die wirken ja nicht über-haupt nicht mehr, sondern es gibt in der Kombinationstherapie eine unzureichende Einstellung; das ist das Kriterium, um dann die Therapie durchzuführen –, dann gäbe es überhaupt keine Dreifachkombination in der Zulassung. Die Dreifachkombination sagt doch gerade: In einer unzureichenden Einstellung von Metformin und Sulfonylharnstoffen gibt es eine Indikation für eine Eskalation mit Linagliptin. So etwas würde man nicht machen, wenn man sagen würde: Sulfonylharnstoffe wirken nicht mehr. Dann würde man sagen, dass man grundsätzlich umstellen muss auf Metformin alleine in Kombination mit Linagliptin oder alleine in Kombination mit Insulin. Also, die Sulfonylharnstoffe wirken nicht nicht, sondern sie wirken in Kombination mit Metformin unzureichend. Das ist das Kriterium, das überhaupt zum Screening dieser Patienten geführt hat.

Da muss man sich eben fragen: Ist es realistisch, dass man diese Patienten über zwei Jahre mit dieser Behandlung weiterbehandelt – einmal abgesehen von dieser sechs- bis achtwöchigen Auswaschphase –, oder ist es nicht realistischer, dass man diese Patienten einer anderen Eskalation zuführt, etwa Umstellung auf eine andere Therapie oder Umstellung, indem man eine Therapieeskalation mit einer dritten oralen Therapie macht? Das ist doch realistischer, als dass man das über die zwei Jahre fortführt, wobei die Vorbehandlung mit den Sulfonylharnstoffen ja auch schon über längere Zeit gedauert haben kann; sie sind ja nicht zwei Tage behandelt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Wir müssen wegen der vorangegangenen Anhörung doch sehr auf die Wortmeldelisten achten, damit das nicht ausufert. Also zuerst Herr Matthaei, dann Herr Schnell und dann noch einmal Herr Forst. – Bitte schön, Herr Matthaei.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich würde gern noch einmal auf die Frage von Herrn Kaiser zurückkommen, die er vorhin zu Recht gestellt hat: Macht es Sinn, Patienten, die auf Metformin plus Sulfonylharnstoffe schon nicht gut eingestellt sind, auf ein Gliptin plus Metformin umzustellen? Die Antwort ist klar: Ja, zumindest wenn man sich eben nicht nur auf den HbA1c bezieht, der nur einen Mittelwert darstellt; die Fluktuation wird ja überhaupt nicht berücksichtigt. Sie haben, Herr Kaiser, unter den Gliptinen in den ganzen Studien, über die Sie ja in diesem Jahr heftig diskutieren werden, 40 Prozent Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoff vs. 3 bis 4 Prozent Hypoglykämien unter dem Gliptin, also einen deutlichen Vorteil, was die Hypoglykämiegefährdung angeht, und deutlich weniger CV-Endpunkte. Wenn Sie sich die aktuellen Daten, die jetzt gerade Ende des Jahres veröffentlicht wurden, anschauen, sehen Sie, dass das Risiko für harte Endpunkte unter SH-Therapie einfach doppelt so hoch wie unter Metformin-Therapie ist. Das heißt, die Ärzte haben durchaus einen guten Grund, die Patienten unbedingt auf eine sichere Therapie umzustellen, die sie nicht umbringen kann. Sie können Menschen mit SH-Therapie umbringen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Kaiser, notieren Sie bitte, was Sie sagen möchten, sodass wir die Dinge dann abarbeiten können. – Herr Schnell, Herr Forst, und dann geben wir Herrn Kaiser die Gelegenheit, zu antworten.

Herr Prof. Dr. Schnell (Forschergruppe Diabetes): Ich möchte anmerken, dass uns die Studie 1218.20 über-zeugt, dass die Anwendung von Linagliptin einen Vorteil gegenüber der Behandlung mit Glimepirid bringt. Wir sind uns zunehmend der Notwendigkeit bewusst, dass wir Sulfonylharnstoffe zukünftig ersetzen müssen. Die Studie hat gezeigt, dass Unterzuckerungen unter Linagliptin seltener auftreten. Die Studie hat gezeigt, dass auch ein positiver Einfluss auf das Gewicht gegeben ist.

Als Anmerkung an Sie und zu dem Aspekt, der in der Studie kritisiert worden ist, möchte ich darauf hinweisen, dass Linagliptin immer als Fixdosis gegeben wird und dass ein Sulfonylharnstoff – so ist es in den Zulassungen auch beschrieben – dosiert angepasst werden muss. Wäre das in der Untersuchung nicht der Fall gewesen, dann wären sicherlich die Hypoglykämien in dem Glimepirid-Arm noch weitaus häufiger aufgetreten, als es sowieso schon der Fall gewesen ist: 37 Prozent gegenüber 8 Prozent. Daher ist für uns aus der Forschung Ihr Kritikpunkt, man habe hier die Dosis titriert, nicht nachvollziehbar in dem Sinne, dass es wirklich klinisches, praktisches Vorgehen bedeutet, das Sie in Ihrer Ausführung ja auch ansprechen und das, wenn überhaupt, außerhalb der Zulassung für Sulfonylharnstoffe läge, wenn dem nicht der Fall wäre.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann haben wir Herrn Forst, Herrn Mühlbauer und dann Herrn Kaiser, danach Frau Schwabe.

Herr Prof. Dr. Forst (Institut für klinische Forschung und Entwicklung): Herr Kaiser, ich kann dem immer noch nicht so ganz folgen. Ich stimme Ihnen zu, dass Patienten möglicherweise kein totales Sulfonylharnstoffversagen hatten, sondern nur ein partielles, was dann nicht mehr zu einer ausreichenden Wirkung geführt hat. Aber dennoch stimmt der Schluss dann nicht. Denn diese Patienten wurden in eine der beiden Gruppen randomisiert, das heißt, hier hätte zunächst eine zufallsmäßige Verteilung stattfinden müssen und man hätte dann erwartet, dass in der Sulfonylharnstoffgruppe, in der sich ja dann zum Teil Patienten befinden, die geringer auf das Wiedereinsetzen des Sulfonylharnstoffes ansprechen, geringere Effekte bei der Glucosesenkung zu sehen wären. Das ist aber nach allen Analysen nicht der Fall.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich hatte beim Warten schon Herrn Lang gesagt, dass ich versuchen werde, ein bisschen Humor hier reinzubringen. Irgendwie erinnert mich diese Diskussion ein bisschen an einen Sophismusstreit. Eubulides aus Milet hat vor 2300 Jahren gesagt: Was du nicht verloren hast, hast du noch. Hörner hast du nicht verloren, folglich hast du Hörner. – Übertragen auf die Hypoglykämien würde man sagen: Hypoglykämien sind schlecht. Unter Linagliptin gab es, ohne Zweifel, weniger Hypoglykämien als unter Glimepirid. Also ist das eine besser als das andere. – Das wäre aber Sophismus. Denn man muss sich anschauen, in welchem Zeitgang sie tatsächlich aufgetreten sind, und das sind die berühmten 16 Wochen. Ich habe diese Studie gelesen. Ich bekenne, dass ich kein ausübender Diabetologe bin, aber ich habe viele Diabetologen zumindest in Bremen gefragt: Wie geht ihr vor, wenn ihr einen Patienten auf Glimepirid einstellt? Das machen sie keines-wegs nach der Fachinformation, sondern – genau wegen der Hypoglykämiegefahr – sehr viel bedächtiger. Es ist natürlich nicht das einzige Mal in der Geschichte der Arzneimittelzulassungen und der Geschichte der Fachinformationen, dass sich der klinische Gebrauch eines Medikamentes anders darstellt, als es in der Fachinformation beschrieben ist. Denken Sie an Clopidogrel. Da wird Ihnen ganz schwindelig, wenn Sie überlegen, was da ganz anders gemacht wird, teilweise bis in die Leitlinien hinein.

Das heißt, hier ist ein sogenannter unfairer Vergleich vorgenommen worden, denn wir haben genau in dem Zeit-fenster, in dem mehr Hypoglykämien aufgetreten sind, eine schärfere Blutglucoseeinstellung, eben diese Titration – dieses Wort mag ich nicht so gerne –, jedenfalls eine schärfere Blutzuckereinstellung. Schauen Sie bitte auf Seite 14 bis 16 der Dossierbewertung. Das ist dort und auch auf den nachfolgenden Seiten wirklich aufgeschlüsselt. Ich finde, das ist striking, wie man in der Wissenschaft sagen würde. Das ist das Zeitfenster gewesen, in dem mehr Hypoglykämien aufgetreten sind und auch mehr zerebrovaskuläre Ereignisse und kardiozerebrovaskuläre Ereignisse. Wenn man sich die Einzelereignisse anguckt, sieht man, dass es ausschließlich zerebrovaskuläre Ereignisse sind. Daher muss man sagen: Das ist ein prozeduraler Unterschied und nicht notwendigerweise ein Medikamenteneffektunterschied.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann haben wir jetzt Herrn Kaiser, Frau Schwabe und dann, glaube ich, hatte sich Herr Müller-Wieland noch einmal gemeldet. Danach habe ich Herrn Bluhmki und Herrn Forst. – Bitte schön, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich bin eben auf den Satz von Herrn Matthaei aufmerksam geworden, der gesagt hat: Man kann die Menschen mit einer Sulfonylharnstofftherapie umbringen. Wir sind also jetzt in einer Situation, dass in dieser Studie Patienten mit einer Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen behandelt werden. Wir reden über diese 30 Prozent Patienten in der Gruppe, die mit einer Zweifachtherapie vorbehandelt sind, fast alle mit Metformin plus Sulfonylharnstoff. Die Beurteilung in dieser Studie ist: Diese Patienten sind nicht ausreichend eingestellt. Sie sagen, dass es gegebenenfalls Sinn macht, eine Therapieumstellung vorzunehmen. Ich hinterfrage gar nicht, dass es Sinn macht, eine Therapieumstellung vorzunehmen, sondern ich hinterfrage, ob es Sinn macht, diese Patienten über die nächsten zwei Jahre genauso weiterzubehandeln, wie man sie bisher erfolglos behandelt hat. Das gilt für die Vergleichsgruppe mit Ihrem Argument noch viel mehr. Wenn ich Ihr Argument höre, frage ich mich als behandelnder Arzt doch: Macht es Sinn, diese Patienten in dieser Studie in der Vergleichsgruppe genauso weiterzubehandeln, wie ich sie vorher behandelt habe? Ich glaube nicht, dass das Sinn macht, sondern ich glaube, dass es Sinn macht, sich in einer Situation, wo die Zweifachtherapie nicht ausreichend ist, Gedanken zu machen, wie ich zukünftig behandle: Umstellung, Eskalation, egal. Aber ich muss mir doch für alle Patienten Gedanken machen und kann nicht die einen in der Vergleichsgruppe, die randomisiert zugeordnet wurden, weiterführen, den anderen lasse ich aber die Therapieumstellung zukommen. Das ist doch nicht realistisch.

Herr Forst, zu den Effekten bzw. zu dem, was man überhaupt an Blutzuckersenkung beobachten kann, also gemessen am HbA1c. Die Patienten, die in der Vorbehandlung ein orales Antidiabetikum hatten, haben in bei-den Gruppen eine deutlich stärkere Blutzuckersenkung gehabt: 0,3 Prozent unter Linagliptin und etwa 0,5 Prozent unter der Sulfonylharnstofftherapie. Mit den zwei OAD passiert unter Linagliptin praktisch nichts. Wir haben keine Veränderung bzw. wir haben im Verlauf schon eine Veränderung, weil es immer einen Studienverlauf gibt, aber zum Studienende haben sie unter Sulfonylharnstoffen eine deutlich geringere Veränderung, nämlich eine Senkung um 0,2. Natürlich haben Sie Unterschiede in der Potenz der Behandlung zwischen diesen beiden Gruppen. Es handelt sich also um andere Patientengruppen. Der Effekt ist noch einmal etwas anderes, aber es handelt sich anhand dieser Messung klar um andere Patientengruppen, die sich in einem an-deren Krankheitsstadium befinden. Das wird an dieser Messung, am Vergleich der HbA1c-Werte zwischen diesen beiden Gruppen, deutlich.

Ich möchte noch kurz auf den Punkt eingehen, es gebe keine unterschiedlichen Effekte und alle Effektrichtungen seien gleich. Guckt man zum Beispiel auf die Angina pectoris – es gibt ja Interaktionstest, die unter 0,2 liegen –, dann sehen Sie in der Gruppe mit einem oralen Antidiabetikum mehr Angina-pectoris-Fälle unter Linag-liptin, in der Gruppe mit zwei oralen Antidiabetika weniger Fälle unter Linagliptin. Also die Behauptung, Ihre Daten ergäben, die Effektrichtung sei für alle Endpunkte identisch, stimmt einfach nicht. Und Sie sehen auch unterschiedliche Effektstärken bei den zerebralen Ereignissen. Diese Daten liegen ja vor, die kann man sich an-gucken. Insofern können sich da alle auch ein Bild verschaffen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Frau Schwabe, Herr Müller-Wieland, Herr Forst und Herr Bluhmki.

Frau Dr. Schwabe: Herr Mühlbauer, Sie sagten, es sei doch ganz üblich, dass entgegen der Fachinformation behandelt wird, und haben damit sagen wollen, die Fachinformation von Glimepirid würde hier ja auch nicht berücksichtigt, das sei übliche Praxis. Ich möchte jetzt einmal zitieren, was genau in der Fachinformation steht. Hier steht nämlich: Bei ausreichender Stoffwechseleinstellung sollte diese Dosierung – also des Sulfonylharnstoffs – für die weitere Therapie beibehalten werden. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der Blutzuckerwerte schrittweise erhöht werden. – Jetzt frage ich Sie: Ist denn ein Nüchtern-Blutzuckerwert von 110 mg eine unzureichende Stoffwechseleinstellung?

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Nein, selbstverständlich nicht. Das heißt, ich habe nur das Argument aufgegriffen, das vorgebracht wurde: Wir mussten es ja in der Studiensituation so machen, weil es uns die Behörden vorgeschrieben haben, und die Fachinformation haben wir uns als Leitfaden vorgenommen. – Ich stimme Ihnen vollkommen zu, um das zu verstärken. Kein Diabetologe stellt meines Wissens Patienten auf Sulfonylharnstoffe, wenn er sie denn überhaupt mono einsetzt, so scharf ein, wie es in dieser Studie passiert. Und noch einmal: Wenn Sie sich die Blutzuckerverläufe ansehen und die Zeitparallelität der Ereignisse, sprich Hypoglykämien und zerebrovaskuläre Ereignisse, dann stellen Sie eine überzufällige Koinzidenz fest, die ich auf jeden Fall dieser prozeduralen Vorgehensweise zuschreibe und keineswegs einem Effektunterschied der Medikamente. Ich stimme Ihnen vollkommen zu. Hier wurde selbstverständlich mehr Aktionismus betrieben, als das in der klinischen Praxis passiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich frage noch einmal ganz ausdrücklich: Sie sagen, es gibt Ihrer Beurteilung nach null Effektunterschied durch die unterschiedliche Medikation, sondern die Unterschiede in den Ergebnissen sind ausschließlich dem Prozedere und der scharfen Einstellung geschuldet. Habe ich Sie da richtig verstanden? Man könnte ja auch sagen: Okay, da ist vielleicht ein bisschen hastig und zu schnell – Sie sprachen immer von scharfer Blutzuckereinstellung – herangegangen worden; ein Teil der dann unterbleibenden oder eintretenden Ereignisse sind dem Verfahren geschuldet, ein Teil könnte aber möglicherweise auch auf die unterschiedliche Medikation zurückzuführen sein. Sie aber sagen ganz apodiktisch, wie Sie es gerade getan haben, es ist alles dem Prozedere geschuldet.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Nein. Ich kann das natürlich nicht konfirmatorisch sagen. Das kann vermutlich aufgrund dieser Datenlage niemand.

Herr Hecken (Vorsitzender): Deshalb frage ich ja ausdrücklich, weil Sie es eben so apodiktisch gesagt haben.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ja, aber bis zum Beweis des Gegenteils muss man sagen, man weiß nicht, ob man hier tatsächlich mit effektiven Dosen, wie der Pharmakologe sagt, vorgegangen ist oder ob Glimepirid eventuell sogar eine höhere Blutzuckersenkungspotenz hat, wofür es auch Hinweise gibt. Ich denke, wir reden hier über den Zusatznutzen eines Medikamentes. Ein neues Medikament kommt in den Markt, und zwar in einen Markt, in dem es schon Medikamente gibt. Also brauchen wir, um diesen Zusatznutzen nachzuweisen, einen sogenannten fairen Vergleich; das kommt aus dem Englischen, ich glaube, das braucht man nicht zu über-setzen. Das heißt also, man muss sich tatsächlich an die klinischen Gegebenheiten halten. Wenn man genau in diesem Zeitfenster, was man als nicht üblich klinisch empfindet, praktisch die ganze „Miete“ der Nebenwirkungen – also der möglichen Vorteile von Linagliptin gegenüber Glimepirid – findet, dann ist doch ein hoher Verdacht, dass es eben auch dem Prozedere zuzuschreiben ist und nicht dem Medikamentenunterschied.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann haben wir jetzt eine Reihe von Wortmeldungen. Herr Müller-Wieland, Herr Forst, Herr Bluhmki, Herr Matthaei. Damit würde ich es einfach einmal bewenden lassen. Dann machen wir weiter. Ich habe dann noch Herrn Woerle, Frau Bickel und Frau Kretschmer auf der Rednerliste. – Herr Müller-Wieland, bitte.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich möchte Ihnen vielleicht ein bisschen dazu sagen, was hier im Moment passiert. Wir bekommen bei verschiedenen Aspekten einen Themenwandel. Beim ersten Punkt spreche ich Herrn Kaiser an. Ich möchte ihm sagen: Die originale Frage ist eine Studie zur Zweifachkombination, ein Vergleich: Unsere Patienten bekommen Metformin – das sind unsere Patienten – und bekommen entweder einen Sulfonylharnstoff oder einen DPP-4-Hemmer, in diesem konkreten Fall Linagliptin. Jetzt haben wir die ganze Zeit eigentlich gar nicht mehr über die Studie diskutiert – das haben wir offensichtlich akzeptiert –, sondern wir diskutieren die Untergruppe der Vorbehandlung als metho – –

(Herr Kaiser schüttelt den Kopf)

– Da müssen Sie nicht mit dem Kopf schütteln. Ich habe Ihnen auch zugehört. – Also, wir diskutieren im Mo-ment die von Ihnen hervorgehobene Untergruppe derer, die vorbehandelt waren mit der Zweifachkombination. Da hat man beim Sulfonylharnstoff einen Wash-out gemacht und ist dann wieder hineingegangen.

Ich bin wirklich dankbar, dass diese Studie diesen Arm auch untersucht, weil es zunehmend die tägliche klinische Praxis ist – ich kann das sagen, ich behandele jeden Tag Patienten –: Ja, viele Patienten stellen wir aus Sicherheitsgründen selbst bei vielleicht vergleichbarer Wirkung der Blutzuckereinstellung um. Der Punkt der Sicherheit, der aufkam, der Hypoglykämie und der Gewichtszunahme, ist ja auch ein Zielwert – doch, Herr Mühl-bauer – bei der Amerikanischen Diabetesgesellschaft und der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Wir haben zunehmend Kriterien bei der Therapie, wo wir das glucozentrische Weltbild etwas durchbrechen und sagen: Für uns steht auch die Sicherheit der Patienten im Vordergrund. Für uns – auch in der Deutschen Diabetes Gesellschaft – ist es einfach kein Punkt der Diskussion, eine potenziell tödliche Komplikation wie Hypoglykämie in Kauf zu nehmen.

Wenn dann der Punkt der Titrierung kommt, dann kann man nur sagen: Beim Risiko einer eventuellen Hypoglykämie ist ja sogar eher auf die Sicherheitsebene gegangen worden. Sie haben ja eher titriert, um möglichst keine Hypoglykämien beim Sulfonylharnstoff zu haben, bei vergleichbarer Blutzuckerwirkung. Und dennoch ist das Ergebnis eine Hypoglykämie. Und Herr Mühlbauer hat ja sogar gesagt, er sieht eine Assoziation zwischen den Hypoglykämien und den kardiovaskulären Ereignissen. Das ist genau der Grund, warum auch die Deutsche Diabetes Gesellschaft sich sagt: Wirkprinzipien, die eben keine Hypoglykämien aufgrund der pharmakologischen Wirkung machen – ich meine, wir machen hier ein Studiendesign, das einfach keinen Sinn macht –, sind für uns ein zusätzlicher Nutzen in der täglichen klinischen Therapie, auch bei der Umstellung. Und ich freue mich, dass es diese Untergruppe gibt, weil sie zeigt, dass man auch mit einer Umstellung durchaus gute Ergebnisse erzielt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Forst, bitte.

Herr Prof. Dr. Forst (Institut für klinische Forschung und Entwicklung): Zum einen möchte ich mich dem anschließen. Die Titration in dieser Studie, die ihr ja immer wieder vorgeworfen wird, hat ja mit höchster Wahrscheinlichkeit noch mehr Hypoglykämien am Anfang der Studie vermieden. Hätte man direkt mit 4 Milligramm oder mit einer höheren Dosis angefangen, wie ja zum Teil gefordert wurde, hätte man mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit noch sehr viel mehr Hypoglykämien gehabt.

Das Zweite: Wenn wir sagen, die Hypoglykämien sind nur am Anfang der Studie in der Einstellungsphase auf-getreten, dann stimmt das für die erstaufgetretenen Hypoglykämien, die hier gezählt wurden. Es ist selbstverständlich, dass erstaufgetretene Hypoglykämien natürlich am Anfang passieren. Wiederholte Hypoglykämien treten aber auch später auf, nur sind sie hier nicht mit aufgeführt worden. Das hätte mit hoher Wahrscheinlich-keit ein ganz anderes Bild gegeben.

Ein Nüchtern-Blutzuckerwert von 110 mg/dl ist keineswegs eine sehr straffe oder scharfe Einstellung. Sie müssen bedenken, dass ein entsprechender Patient nach der Mahlzeit Werte um 200 mg/dl hat oder darüber.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Bluhmki.

Herr Dr. Bluhmki (Lilly Deutschland): Ich bin Statistiker und als solcher verstehe ich die Diskussion, die bezüglich der Population geführt wird, nicht so ganz.

Die erste Aussage, die ich machen möchte, ist: Als wir diese Prüfpläne den Behörden zur Begutachtung geschickt haben, war die Diskussion, die wir jetzt führen, kein Thema.

Der zweite Punkt. Gegeben, dass Herr Kaiser nur diese Population als die wahre akzeptiert, muss man doch konstatieren, dass auch in dieser von ihm gewünschten Subgruppe das Ziel der Studie klar erreicht wurde. Was kann man sich als Statistiker anderes wünschen, als dass das Ziel in der primären Analyse – das ist ja hinlänglich bekannt – voll erreicht wurde

als auch in dieser Subgruppe und in vielen, vielen anderen Sensitivitäts- und Subgruppen, die wir präsentiert haben, ebenfalls.

Methodologisch muss man hier klar festhalten: Die Studie ist völlig robust und solide. Eine bessere interne Validität kann man sich kaum wünschen. Bezüglich der weiteren Endpunkte und der hiermit verbundenen Vorteile von Linagliptin gegenüber Glimepirid bei den Wash-out- oder Nicht-wash-out-Patienten kann man nur festhalten: Die Ergebnisse sind absolut vergleichbar, und die von Herrn Kaiser zitierten Interaktionsfehlwerte sind eben nicht signifikant. Sie sind in Größenordnung kleiner 20 Prozent – er hat es selbst zitiert –, was Hinweise gibt, aber auf gar keinen Fall klare Konklusionen zulässt.

Als Fazit möchte ich als Statistiker festhalten, dass die methodische Kritik, die ich hier gehört habe, nicht haltbar ist und diese Studie für mich voll in die Nutzenbewertung einzugehen hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Matthaei.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Vielen Dank. – Herr Mühlbauer, Sie hatten die wichtige Frage nach dem Therapieziel gestellt: Welches HbA1c-Ziel sollten wir erreichen bei diesen sich ja in der sehr frühen Phase des Typ 2 Diabetes Befindlichen? Die initiale Diabetes Duration war so zwei bis drei Jahre im Mittel. Da ist es mittlerweile internationaler Standard, und auch von der EDA, der europäischen Gesellschaft, verabschiedet, dass wir möglichst optimale Werte eben ohne Nebenwirkungen versuchen sollten zu erreichen: keine Hypos, keine Gewichtszunahme. Sie haben vollkommen recht: Wenn wir in dem Kollektiv SHs einsetzen, haben wir ein Riesen-problem. Das sollten wir dringend vermeiden. Da gebe ich Ihnen absolut recht.

Aus Sicht der Kostenträger. In der Abbildung Nr. 2 in dem Lancet-Artikel sieht man, dass Linagliptin von 7,3/7,4 runtergeht auf 6,5 und um 6,5 über zwei Jahre ohne Nebenwirkungen bleibt. Die brauchen keine einzige Blut-zuckermessung. Das wäre, wenn ich jetzt sozusagen Chef der BEK wäre, ein Traum. Sie sparen Geld ohne Ende. Langfristig sind die Patienten sicher im Ziel. Wir müssen wirklich versuchen, langfristig zu denken. Die Kosteneinsparungspotenziale sind kurzfristig sicherlich sehr lukrativ, aber wir müssen bei dieser chronisch fort-schreitenden Erkrankung langfristig denken, und in 10, 20 oder 30 Jahren sind diese Patienten besser drauf. Es gibt dazu gute Daten aus den USA. Also wenn wir versuchen, die Therapieziele über 10, 20 oder 30 Jahre sicher zu erreichen, haben wir deutliche Möglichkeiten, sowohl die Endpunkte zu reduzieren, als auch deutliche Effekte zur Ressourcenschonung.

Der zweite Punkt, Herr Mühlbauer, den Sie interessanterweise ansprechen, ist die mögliche Assoziation zwischen dem Schlaganfallrisiko in dieser Studie und dem HbA1c. Wenn man Ihrer Vermutung nachgehen würde, dann müsste man vermuten, dass bei den elf Patienten, die unter Glimepirid einen Schlaganfall bekommen ha-ben, der HbA1c niedriger sein müsste als bei den drei Patienten, die unter Linagliptin einen Schlaganfall erlitten haben. Dem ist aber nicht so. Der HbA1c lag im Mittel bei den 11 Patienten bei 7,2 vs. 6,4 bei den drei Patien-ten, Nüchtern-BZ 157 vs. 137. Von daher muss man sich die Daten noch einmal genau anschauen. Es hat mit einem Hypoglykämie-Risiko nichts, aber auch gar nichts zu tun.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Woerle, Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer Ingelheim): Ich muss sagen, ich bin so ein bisschen verwundert über das Statement, es sei doch lege artis, es sei doch Praxis, Patienten nicht entsprechend der Fachinformation zu behandeln. Ich bin Endokrinologe und Diabetologe. Ich war 20 Jahre lang als klinischer Arzt tätig und bin jetzt in der pharmazeutischen Industrie. Wenn ich mir vorstelle, dass ich in meiner Firma argumentieren und vorschlagen würde: Bitte, behandelt doch Patienten nicht entsprechend der Fachinformation – ich möchte gar nicht darüber nachdenken, welcher Kritik ich mich aussetzen würde. Das möchte ich einmal als Eingangsstatement formulieren.

Ich war einer der zuständigen Mediziner, die dieses Studiendesign kreiert haben. Wir haben uns damals sehr viele Gedanken darüber gemacht, wie wir im Sinne unser Patienten titrieren. Patientensicherheit steht für mich als behandelndem Arzt absolut im Vordergrund. Die

Fachinformation sagt: 1 mg sollte die Startdosis sein, Hochtitrierung alle zwei Wochen. Das ist das Minimum, das ist das, was gefordert wird. Wir haben gesagt: Das ist uns etwas zu aggressiv. Wir empfehlen innerhalb der Fachinformation: Lieber Arzt, ziehe in Erwägung, nach circa vier Wochen die Dosis zu erhöhen, falls internationale, europäische, deutsche anerkannte Zielwerte für den Nüchtern-Blutzucker von 110 mg/dl nicht erreicht werden.

Ich möchte aber noch einmal ganz explizit darauf hinweisen: Das ist hier keine forcierte Titration gewesen. Es ist nicht so, dass wir als Sponsor gesagt haben: „Arzt, Sie müssen die Dosis erhöhen, ansonsten muss der Patient aus der Studie herausgenommen werden“, sondern es war eine Empfehlung, und der Arzt hatte letztendlich nach wie vor die freie Entscheidung, ob er die Dosis erhöht oder nicht. Wozu hat dies geführt? Dies hat dazu geführt, dass wir in dieser Studie eine mittlere Glimepirid-Dosis von 2,7 mg haben. Diese Dosis ist nahezu deckungsgleich mit der im Mittel in Deutschland verwendeten Glimepirid-Dosis. Deswegen ist für mich über-haupt nicht nachvollziehbar, wie man uns nahelegen kann, dass wir hier eine zu aggressive, nicht der Fachinformation entsprechende Situation durchgeführt haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Bickel, Frau Kretschmer, Frau Schwabe, Herr Diederich. – Frau Bickel zieht zurück. Frau Kretschmer, Frau Schwabe, Herr Diederich.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland): Allgemein ist vielleicht die Diskussion darauf zurückzuführen, dass wir über patientenrelevante Endpunkte reden. Ich glaube, es ist unbestritten – das ist auch in den sehr vielen Wortmeldungen deutlich geworden –, dass Sulfonylharnstoffe einfach das Risiko von Hypoglykämien und von kardiovaskulären Ereignissen haben. Es steht in den Leitlinien schon seit langen Jahren, dass bei Patienten, die kardiovaskuläre Risiken haben, sehr vorsichtig mit dem Einsatz von Sulfonylharnstoffen umzugehen ist.

Ich wundere mich ein bisschen über die Diskussion, die wir hier haben. Es scheint so zu sein, dass sich diese Nebenwirkungen jetzt im Zuge der Diskussion zur 20er-Studie völlig in Luft auflösen. Das ist für mich ein Fakt, der auch gerade schon von anderen genannt wurde. Wir haben eine Therapieoption mit Linagliptin und natürlich auch andere Optionen in Deutschland zur Verfügung, wo genau Nebenwirkungen einer Substanz aufgrund des Wirkmechanismus nicht mehr vorhanden sind oder ausgeschlossen werden können. Und wir diskutieren hier gerade darüber: Hat Sulfonylharnstoff einen Nachteil oder nicht? Wenn wir über Hypoglykämien reden oder wenn wir über Schlaganfälle reden: Wenn man sich die Versorgungsdaten anschaut, ist es tatsächlich so, dass diese Substanzen einen ganz großen Anteil an der Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien und Schlag-anfällen haben. Dazu gibt es Studien, die dies untersucht haben. Und ich wundere mich gerade ein bisschen darüber, dass das hier negiert wird und wir darüber diskutieren, ob ein neuer Wirkmechanismus nun Vorteile hat oder nicht. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich habe von Negation eigentlich nichts gemerkt, sondern habe eben eine Diskussion verfolgt, in der es um die Fragestellung ging: Sind die eingetretenen Unterschiede in den Ergebnissen darauf zurückzuführen, dass bestimmte Effekte während bestimmter Umstellungsphasen eingetreten sind bzw. nicht eingetreten sind? Also, den Zusammenhang, den Sie hier einfach als gottgegeben und nachgewiesen in den Raum stellen, hat Herr Mühlbauer eben infrage gestellt. Ob das fachlich richtig ist, das will und kann ich an dieser Stelle nicht beurteilen, aber vor dem Hintergrund, glaube ich, ist das, was Sie sagen, Frau Kretschmer, sicherlich Ihre berechtigte Sicht der Dinge, aber entspricht nicht dem Diskussionsstand. Vielmehr geht es um die Frage: Ist das, was es hier wohl unbestreitbar an veränderten Daten hinsichtlich des Schlaganfallrisikos und Gott weiß was gegeben hat – das schätzen wir alles sehr hoch –, das Ergebnis eines Umstellungsprozesses, ist es Zufall oder ist es belastbar, evidenzbasiert und nachweisbar der veränderten Wirkstoffgabe zuzuschreiben? Darum dreht sich nach meiner bescheidenden juristischen Wahrnehmung im Augenblick die Diskussion. Ich stelle das deshalb klar, damit Ihre Aussage nicht einfach apodiktisch im Protokoll steht, so nach dem Motto: Das ist halt so, und darüber brauchen wir uns nicht mehr zu unterhalten. – Frau Schwabe, Herr Diederich, Frau Westermann, Herr Kaiser.

Frau Dr. Schwabe: Ich möchte noch einmal auf meinen Punkt von vorhin zurückkommen; ich konnte das nicht ganz zu Ende ausführen. Ich hatte Herrn Mühlbauer gefragt, ob ein Nüchtern-Blutzuckerwert von 110 mg/dl eine ausreichende Stoffwechseleinstellung ist, und er hat das bestätigt. Auf diese zwar nicht so straffe Einstellung, wie Sie sagen, aber dennoch ausreichende Einstellung ist ein Sulfonylharnstoff noch oben drauf gegeben worden. Das stellt aus meiner Sicht durchaus eine Hypoglykämiegefährdung der Patienten dar und wird in der Fachinformation so nicht gefordert. Dort steht: Bei einer ausreichenden Stoffwechseleinstellung soll die Dosierung beibehalten werden, und nicht: Die Dosis soll erhöht werden, wenn der Patient nicht straff genug eingestellt wurde. – Hier ist von ausreichender Stoffwechseleinstellung die Rede. Insofern kann ich dem nicht folgen. Es handelt sich für mich hier nicht um eine Behandlung gemäß der Fachinformation. Die Patienten werden sehr straff titriert. Bei einem Nüchtern-Blutzuckerwert von 110 mg/dl, den ich als ausreichend betrachte, gibt es keinen Grund, die Dosis des Sulfonylharnstoffs zu erhöhen. Wenn ich denn meine, dass ich das tun möchte oder müsste, dann frage ich mich: Wie kann man dann rechtfertigen, den Linagliptin-Patienten im anderen Behandlungsarm keine Intensivierung der Therapie zukommen zu lassen? Das ist bei dem Design auch nach allen Er-klärungen, die ich gehört habe, immer noch widersprüchlich.

(Wiederspruch aufseiten der Leistungserbringer – Zuruf: Stimmt doch gar nicht!)

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Ich sehe Widerspruch. Sie können sich ja dann melden. Ich würde es jetzt gerne der Reihe nach machen: Herr Diederich, Frau Westermann, Herr Kaiser und Herr Forst.

Herr PD Dr. Diederich (AkdÄ): Ich möchte noch einmal abschließend etwas zu der Hypoglykämie in der Praxis sagen – ich möchte da auch Herrn Mühlbauer unterstützen –: In der Studie hatten 20 Prozent der Patienten in beiden Armen einen HbA1c-Wert unter 7. Da macht man eigentlich keine Therapieeskalation. Das noch dazu. Es war schon eine forsche Therapiestrategie, auch mit den Sulfonylharnstoffen. Als klinisch tätiger Diabetologe muss ich sagen: In den ersten zwölf Wochen einem Patienten in so hohem Maße Hypoglykämien mit so einer Auftitrierung zuzufügen, ist, glaube ich, nicht Standard. Das sehen wohl auch all die Diabetologen, die hier sitzen, so. In der Praxis, wo man die Patienten dann erst in zwei Monaten sieht und ganz vorsichtig anfängt, ist das kein Standard. Die Hypoglykämierate war also in dieser Studie sicherlich höher als bei in der Praxis tätigen Diabetologen. Das wollte ich noch zum Thema Hypoglykämie sagen.

So weit, dass wir sagen können: „Gut, mit der vorliegenden Studie haben wir Langzeitdaten, die der Substanz eine eigene mortalitätsreduzierende Wirkung zuschreiben“, sind wir noch lange nicht. Wir haben gehört, dass die CAROLINA-Studie und andere Endpunktstudien laufen. Ich glaube, das darf man jetzt nicht so sagen, apodiktisch sowieso nicht. Man muss die Daten so kritisch sehen, wie sie sind. Das wollte ich noch dazu sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Frau Westermann, Herr Kaiser, Herr Forst, Herr Woerle.

Frau Westermann: Ich habe jetzt noch eine Frage an die Fachgesellschaft. Es heißt hier ja, dass das Glimepirid in dem Studiendesign erst zu stark dosiert wurde. Andere sind anscheinend der Ansicht, es wurde richtig dosiert. Da bin ich jetzt etwas verwirrt. Wie ist es denn tatsächlich in der Praxis, oder gibt es einfach unterschiedliche Meinungen dazu?

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Wenn ich das kurz beantworten darf. In der Praxis würde man, wenn man wirklich vernünftige Diabetologie betreibt, diesen Patienten keinen Sulfonylharnstoff geben. Da braucht man eine sichere Therapie, und daher macht es Sinn, die Patienten nach und nach glykämisch sicher einzustellen. Keine Hypos, keine Gewichtszunahme, dann merkt man, dass man einen guten Benefit gerade in dieser sehr frühen Phase der Erkrankung hat.

Das große Problem hier ist die Nichtsteuerbarkeit; das beantwortet vielleicht noch einige Fragen, die im Raum schweben. Diese Therapiemethode ist nicht steuerbar. Wenn ein 60-jähriger Patient, der seit zwei Jahren Diabetes hat, einen HbA1c-Wert von 8,2 hat, können

Sie trotzdem mit Glimepirid schwer unterzuckern, sie können sogar daran sterben. Der HbA1c-Wert sagt darüber überhaupt nichts aus, weil es nicht steuerbar ist. Wenn Sie die Mahlzeit weglassen und sich bewegen wollen – der Arzt empfiehlt, jeden Tag Sport zu machen –, könnten Sie schwer unterzuckern und daran sterben. Die Therapie ist nicht steuerbar.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist das herrschende Meinung? – Ich sehe, dass dem offensichtlich nicht so ist. Herr Diederich, bitte.

Herr PD Dr. Diederich (AkdÄ): Ich möchte dazu sagen: Herr Matthaei, haben Sie denn in den letzten 20 Jahren so viele Menschen umgebracht? Wir machen doch seit 20 Jahren Sulfonylharnstoff-Therapie. Dass wir damit so undifferenziert umgehen, das können Sie doch unserer Berufsmannschaft nicht unterstellen. Das muss ich hier einmal so sagen. Also ich habe, glaube ich, mit dem Sulfonylharnstoff Gott sei Dank niemanden umgebracht.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Ich zum Glück auch nicht, weil ich Sulfonylharnstoffe nicht mehr einsetze. Wir haben gerade einen 80-jährigen Patienten verloren. Er kam nicht mehr in die Klink. Er hatte ganz brav seinen Wirkstoff eingenommen, hatte dann einmal nicht gegessen und ist an einer schweren Unterzuckerung verstorben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Ich will diesen Disput der Diabetologen untereinander unterbrechen, weil man damit einen Fachkongress füllen könnte, der zu gegebener Zeit dann auch sicherlich angesetzt wird. Wir halten also fest, dass es hier durchaus unterschiedliche Auffassungen bei der Beantwortung der Frage, die Frau Westermann gestellt hatte, gibt. – Wir fahren in der Wortmeldeliste fort: Herr Kaiser, Herr Forst, Herr Woerle, Herr Lack.

Herr Dr. Kaiser: Ich glaube, diesen Disput sollte man mit einer fair vergleichenden Studie klären. Dann könnte man etwas dazu sagen. Genau das ist unser Problem: Ist das ein fairer Vergleich, oder ist das kein fairer Vergleich? Ich habe eben den Kopf geschüttelt, weil Sie in Ihrer Äußerung das Gremium hier betreffend etwas an-genommen haben, das so überhaupt noch nicht ausgesprochen worden ist; das finde ich in solchen Diskussionen einfach nicht angemessen. Sie haben nämlich gesagt, dass wir über die andere Population diskutieren, weil die Studie insgesamt offenbar akzeptiert wurde. Deswegen habe ich den Kopf geschüttelt. Über diesen Punkt ist nicht diskutiert worden, und ich denke, es wäre für alle sinnvoll, nur das festzustellen, was auch wirklich fest-gestellt worden ist. Das als Hinweis.

Sie haben in Ihren weiteren Äußerungen gesagt, man gebe langsam das glucozentrische Weltbild auf. Auch ich halte es für sehr sinnvoll, dass man das glucozentrische Weltbild aufgibt. Umso mehr verwundert es doch, dass eine so strenge Blutzuckereinstellung in der Vergleichsgruppe hier als richtig angesehen wird. Sie haben nämlich in der Interventionsgruppe gerade kein glucozentrisches Weltbild, sondern Sie führen, ohne ein konkretes Therapieziel vorzugeben – Sie haben nur eine sogenannte Rescue-Medikation, wenn es viel zu schlecht läuft –, permanent eine bestimmte Therapie durch. Warum passiert das nicht unter Sulfonylharnstoffen? Anders gefragt: Warum verfolgt man das Therapieziel, das man in der Sulfonylharnstoff-Gruppe hat, nämlich einen bestimmten Wert zu erreichen, nicht auch in der Linagliptin-Gruppe? Dann hätte man einen fairen Vergleich, nämlich folgenden: glucozentrisches Weltbild in der Linagliptin-Gruppe vs. glucozentrisches Weltbildes in der Glimepirid-Gruppe. Ich hinterfrage gar nicht die Titration, die in der Fachinformation beschrieben ist. Die Frage ist aber – und das steht in der Fachinformation nicht –: Muss dieser Blutzuckerwert genau so angestrebt werden, oder ist er nicht schlicht und einfach zu straff?

Wenn Sie die Fachinformation heranziehen, dann möchte ich auch, dass man sie komplett durchliest. Denn dann sehen Sie, dass bei einem Patienten, der 1 mg Glimepirid pro Tag erhält, eine Hypoglykämie auftritt. In diesem Fall kann er vermutlich mit Diät allein ausreichend eingestellt werden. Ich habe dem Studienprotokoll nicht entnommen, dass alle Patienten, die 1 mg Glimepirid bekommen haben und dann eine Hypoglykämie hat-ten, auf eine alleinige Diättherapie umgestellt wurden. Also, wenn Sie die Fachinformation zitieren, empfehle ich, die Fachinformation auch vollständig durchzulesen. Denn genau das würde man sich doch überlegen: Wenn ich unter niedriger Glimepirid-Dosis eine Hypoglykämie bekomme, dann eskaliere ich nicht weiter.

(Frau Bickel: Hat er doch nicht gemacht!)

Dann würde ich mir das Protokoll noch einmal genau ansehen und schauen, unter welchen Bedingungen das noch möglich war, wann man noch weiter eskalieren konnte und welche Therapieziele verfolgt wurden. Gegebenenfalls reduziere ich sogar die Dosis bzw. beende die Glimepirid-Gabe, so wie die Fachinformation das an der Stelle beschreibt.

Herr Matthaei, Sie haben eben auch noch einen Hinweis gegeben, warum diese 30-Prozent-Population aus unserer Sicht nach wie vor nicht der Zulassung entspricht. Sie sagten, dass Sie froh sind, dass die Studie so durchgeführt wurde, weil in dieser Studie auch die Umstellung untersucht wurde. Die Umstellung ist nicht die Zulassung einer Kombination aus Monotherapie mit Linagliptin in einer Situation, in der Monotherapie alleine nicht ausreicht. Vielmehr beschreiben Sie eine Patientengruppe, bei der die Kombinationstherapie nicht ausreicht. Das ist ja genau der Streitpunkt.

Letzte Anmerkung. Sie haben, wenn ich das richtig verstanden habe, eben davon gesprochen, dass es Patientengruppen sind, die sich in einem sehr frühen Krankheitsstadium befinden. Sie haben gesagt: im Wesentlichen zwei bis drei Jahre Diabetesdauer. Mehr als 50 Prozent der Patienten hatten eine Diabetesdauer von über fünf Jahren. Insofern betrifft es diese Patientengruppe in dieser konkreten Studie nicht – sie haben eine deutlich längere Diabetesdauer –, wenn ich Sie da eben richtig verstanden habe.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann haben wir Herrn Forst, Herrn Woerle, Herrn Lack, Frau Eckhardt, Herrn Rodewyk und Herrn Diederich. Danach würde ich die Runde schließen wollen.

Herr Prof. Dr. Forst (Institut für klinische Forschung und Entwicklung): Noch einmal zu dem Zielblutzucker, dem Titrationsblutzuckerwert von 110 mg/dl. Die Patienten sind nicht aufgrund der Nüchtern-Blutzuckerwerte als nicht ausreichend eingestellt definiert worden, sondern das entscheidende Kriterium ist der HbA1c-Wert gewesen, der bei diesen Patienten zu hoch war. Wenn ein Patient trotz eines Nüchtern-Blutzuckerwertes von 110 mg/dl einen hohen HbA1c-Wert hat, dann zeigt sich daran, dass der Patient über den Tag nicht gut eingestellt ist und an der Therapie etwas verändert werden sollte. Definiert ist dann dieser 110er-Wert als Titrationswert. Das ist auch absolut üblich. Hier ist gesagt worden: Wenn der Wert über 110 mg/dl liegt, dann ist es keine ausreichende Einstellung, dann wird weiter titriert. Das ist ein ganz wichtiger Unterschied.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer Ingelheim): Ich glaube, wir verwechseln hier zwei Dinge: forcierte Titration und das, was in der Studie wirklich passiert ist. Faktum ist: Zum Zeitpunkt des Einschlusses betrug der mittlere Blutzuckerwert 163 mg/dl, und zum Ende der Studie 154 mg/dl. Es ist also keineswegs so, dass Patienten, die einen Blutzucker von 110 mg/dl hatten, einfach artifiziell hochtitriert wurden. Ganz im Gegenteil: Es wurde nicht im Protokoll suggeriert, und die Ärzte wurden auch nicht dazu motiviert oder in irgendeiner Weise forciert. Es lag im Ermessen des behandelnden Arztes. Wenn bei einem Patienten, den er mit 1 mg initial titriert hat, zu viele Hypoglykämien aufgetreten wären, wäre es im Ermessen des individuellen Arztes gewesen, diese Behandlung abzubrechen. Nicht mit einem Wort wird in diesem Protokoll an irgendeiner Stelle eine Weiterführung oder sogar eine Hochtitration bei Patienten mit ausreichender Blutzuckereinstellung gefordert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Lack, Frau Eckhardt, Herr Rodewyk.

Herr Lack: Mir ging es jetzt auch gerade um das, was Frau Schwabe gesagt hatte, dass man bei Erreichen ei-nes Nüchtern-Blutzuckers von 110 mg/dl noch Glimepirid dazugegeben hat; das stimmt schlichtweg nicht. Das ist in der Studie so nicht drin. Das war der Zielwert. Man hat nicht, wenn ein Wert von 110 mg/dl vorhanden war, noch etwas dazugegeben. Man hat hochtitriert – so ist es vorgesehen –, wenn 110 mg/dl noch nicht erreicht war. Aber so hatten Sie es vorhin nicht gesagt. Sie hatten das anders dargestellt, vielleicht auch nur missver-ständlich. Das wollte ich nur korrigieren; denn so steht es nicht in der Studie.

Ich wollte noch etwas bezüglich der Studie fragen. Sie haben schon gesagt, dass Glimepirid jederzeit herunter-titriert werden konnte, um hypoglykämische Ereignisse zu verhindern. Ich

habe es so verstanden – ich glaube, ich habe es richtig verstanden, aber ich frage noch einmal nach –, dass das im freien Ermessen des behan-delnden Arztes lag.

(Zuruf vonseiten der Sachverständigen: Vollkommen korrekt!)

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Eckhardt.

Frau Eckhardt: Ich wollte noch etwas zum Studiendesign fragen, nur um das richtig zu verstehen. Es war ja eine Doppel-Dummy-Studie. Innerhalb der zwölf Wochen war die Titration möglich – vielleicht können Sie mich korrigieren, wenn ich etwas falsch verstanden habe –, also in diesen zwölf Wochen fand die Titration in beiden Armen statt. Man wusste ja nicht, in welchem Arm der jeweilige Patient war, und je nachdem, ob dann Hypoglykämien aufgetreten sind oder die Nüchtern-Blutzuckerwerte nicht erreicht wurden, erfolgte die Anpassung, zum einen mit dem Medikament, zum anderen mit dem Placebo. Wenn die kritischen Werte erreicht worden sind, war auch schon zu diesem Zeitpunkt die Gabe eines Rescue-Medikaments möglich. Nach den zwölf Wochen erfolgte dann aber keine Dosisanpassung mehr, sie war dann erst wieder nach 28 Wochen möglich. Dann konnte noch zusätzlich die Rescue-Medikation gegeben werden. Wenn dann noch Hypoglykämien auftraten, konnte man heruntertitrieren oder die Teilnahme an der Studie abbrechen. Habe ich das so richtig verstanden?

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Sie haben ganz richtig ein sogenanntes Doppel-Dummy-Design beschrieben. Das heißt, wenn Glimepirid hochtitriert werden sollte, wurde – man wusste ja nicht, ob Glimepirid oder Linagliptin gegeben wird – entsprechend auch ein Placebo Linagliptin hochtitriert. Das wird so durchgeführt, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten. Sowohl Patient als auch Untersucher wissen nicht, welche Medikation der Arzt tatsächlich bekommt. Innerhalb der ersten zwölf Wochen war ein schrittweises Hochtitrieren von Glimepirid möglich, nach Woche zwölf war kein weiteres Hochtitrieren von Glimepirid mehr zugelassen. Jederzeit war aber ein Heruntertitrieren aufgrund von Hypoglykämien erlaubt. Wenn der Untersucher eine Hypoglykämie festgestellt hat und die Sicherheit des Patienten gefährdet war, durfte die Dosis von Glimepirid zu jedem Zeitpunkt der Studie reduziert werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Frau Eckhardt, Nachfrage.

Frau Eckhardt: Dann darf ich vielleicht Herrn Kaiser fragen: Dann ist doch aber in beiden Therapiearmen die intensivierte Therapie erfolgt, oder nicht? Können Sie noch einmal erläutern, wo da der Unterschied war?

Herr Dr. Kaiser: Wenn ich direkt darauf antworten kann?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, Sie können das beantworten. Wir sollten uns aber darauf besinnen, dass wir diese Diskussion innerhalb des Unterausschusses Arzneimittel führen sollten und müssen; das werden wir sicherlich mit großem Interesse vor geneigtem Publikum tun. Beantworten Sie die Frage, aber die anderen Dinge müssen wir klären, wenn wir die Anhörung auswerten.

Herr Dr. Kaiser: Für die Beantwortung ist eben ganz wichtig, dass man weiß, dass es sich um eine Titration mit einen Stoff handelt, der keine blutzuckersenkende Wirkung hat, nämlich Placebo. Die weitere Diskussion müssen wir dann im Unterausschuss führen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe noch eine Frage und eine Anmerkung. Galten diejenigen, die bei der Gabe von 1 mg ganz zu Beginn eine Hypoglykämie hatten und bei denen die Dosis reduziert wurde, als Drop-outs, oder sind sie dann aus der Studie ausgeschlossen worden?

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Das war dann eine Diskontinuierung der Studie aufgrund von Nebenwirkungen, ja. Die Anzahl der Patienten war tatsächlich doppelt so hoch im Glimepirid-Arm verglichen mit dem Linagliptin-Arm.

Herr Dr. Rodewyk: Noch ein Punkt. Vielleicht kann mir dazu noch einmal jemand etwas sagen. Wir haben uns jetzt immer bei der 1218-Studie aufgehalten. Aber es gibt ja noch die

Patienten, die aufgrund von Niereninsuffizienz weder Metformin noch Sulfonylharnstoffe bekommen können, die mit den Glitazonen nicht mehr behandelt werden können, weil wir sie nicht mehr zur Verfügung haben, die aber einer oralen antidiabetischen Therapie zuzuführen sind. Hier sehe ich, ehrlich gesagt, zurzeit ein Alleinstellungsmerkmal von DPP-4-Hemmern, wenn man nicht auf ein GLP-1-Medikament umsteigen möchte. Dazu hat noch niemand etwas gesagt, weil wir uns die ganze Zeit an der 1218-Studie festgehalten haben. Welche Meinung haben Sie, auch Sie von der AkdÄ, dazu?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Rodewyk. – Herr Woerle, bitte schön, und dann vielleicht die AkdÄ direkt dazu.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer Ingelheim): Wenn es Ihnen recht ist, möchte ich direkt darauf antworten. Wir haben eine Reihe von Dokumenten vorweisen müssen, und wir müssen uns hier auf die Studie 1218.20 fokussieren. Wir haben aber insgesamt eines der weltweit größten internationalen Diabetesprogramme jemals mit einer oralen antidiabetischen Substanz, mit Linagliptin, durchgeführt: mit mehr als 6.000 Patienten in mehr als 40 Ländern weltweit. In einer Einjahresstudie, die wir mit Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz durchgeführt haben, konnten wir sehr wohl nachweisen, dass Patienten ohne Dosisanpassung über ein Jahr nebenwirkungs-arm mit geringem Hypoglykämie-Risiko sehr sicher behandelt werden können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Herr Rodewyk?

Herr Dr. Rodewyk: Ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Diederich, dann Frau Nahnhauer.

Herr PD Dr. Diederich (AkdÄ): Ich glaube, wir haben uns etwas zu sehr allein an der Hypoglykämie aufgehalten. Davon möchte ich etwas wegkommen. Dass natürlich eine Hypoglykämie Schlaganfälle auslöst, das wissen wir alle. Die DPP-Hemmer – ich gebe sie auch gerne – kann man einsetzen, sie haben diesen Vorteil beim Hypoglykämie-Risiko. In der Anfangsphase waren aber einfach die Hypoglykämien unter Glimepirid unüblich häufig. Dass wir deshalb jetzt sagen, das sei hinsichtlich der Endpunkte schlussendlich die bessere Substanz, das ist jetzt, glaube ich, verloren gegangen. Das müsste man die Statistiker auch noch einmal fragen. Diese Daten haben wir eben nicht. Das möchte ich noch einmal betonen. Wir haben jetzt diese Hypoglykämie-Diskussion, dass es zu Schlaganfällen kommen kann, wenn man zu forsch rangeht; aber das passiert auch in der allgemeinen Behandlung. Deshalb will ich da auch ein bisschen Fahrt aus meiner Aussage eben rausnehmen. Das ist uns ja allen sehr nahe. Aber eine Endpunktdatenlage zum Zusatznutzen der Substanzgruppe haben wir bis jetzt nicht und darauf warten alle Diabetologen. Das muss man sagen.

Die Niereninsuffizienzfrage ist vollkommen klar. Da sind wir froh. Das war aber auch gar nicht Untersuchungs-punkt der Studie; das ist absolut richtig. Wir sind sehr froh, dass wir für diese Patienten DPP-4-Hemmer haben. Aber Endpunktdaten gibt es nicht. Es gibt Hypoglykämievorteilsdaten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Nahnhauer.

Frau Dr. Nahnhauer: Herr Diederich, dem kann man ja nur zustimmen. Sie sagten eben, dass wir die DPP-4-Hemmer haben, und wir könnten bei Niereninsuffizienz alle einsetzen.

Ich habe aber eine andere Frage; sie zielt auf die Pankreasentzündung ab. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

Dann sagten Sie in Ihrem Eingangsstatement, Sie seien sehr überzeugt von der Minderung des kardiovaskulären Risikos. Derzeit muss man aber feststellen, dass dazu die Aussagen, die wir jetzt haben, noch nicht ausreichend sind. Dem stimmen Sie zu? – Gut. Also bleibt Pankreas.

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Im Rahmen der 1218.20-Studie sind natürlich spezifische Nebenwirkungen sehr detailliert dokumentiert worden, und dem ist auch nachgegangen worden. Wir haben einen einzigen Pankreatitis-Fall in der Linagliptinarm-

Gruppe beobachtet, keinen in der Placebo-Gruppe. Das spezifisch zu dieser Studie. Es ist richtig: Es gibt bisher einen Hinweis auf einen kardiovaskulären Vorteil. Dieser Hinweis ist für uns so überzeugend gewesen, dass wir eine entsprechend gepowerte und entsprechend design-te Studie aufgesetzt haben. Das war mein Kommentar aus dem Eingangsstatement.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Nahnhauer, bitte schön.

Frau Dr. Nahnhauer: Sie sagten: ein Patient. Und das hat dazu geführt, dass das Aufnahme in die Fachinformation gefunden hat? Das finde ich angesichts einer solch hohen Patientenzahl erstaunlich. Es geht mir nicht nur um die Studie 1218.20. Es gibt ja mehr Studien.

Herr Hecken (Vorsitzender): Direkt darauf, bitte, Herr von Eynatten.

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Die Aufnahme der Pankreatitis als eine mögliche Nebenwirkung und ihre Behandlung mit DPP-4-Methoden ist nicht Linagliptin-spezifisch. Das ist substanzklassenspezifisch oder sogar vom Wirkmechanismus der Inkretine her spezifisch. Sie werden in jeder Fachinformation von allen verfügbaren GLP1-Analogika oder DPP-4-Inhibitoren diesen Hinweis finden. Der ist damit begründet, dass möglicherweise ein Zusammenhang zwischen dem Wirkmechanismus und den da zu beobachtenden Neben-wirkungen unabhängig, wie häufig diese nun auftreten, vorhanden ist. Deshalb werden völlig substanzunspezifisch diese Nebenwirkungen in allen Fachinformationen aufgeführt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist das ausreichend, Frau Nahnhauer?

Frau Dr. Nahnhauer: Danke, das ist ausreichend.

Herr Hecken (Vorsitzender): Also, damit auch ich es verstehe: Hier gibt es keine besondere Signifikanz. Das ist bei dieser Wirkstoffklasse generell so. – Okay. Herr Pfannkuche und Herr Matthaei.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim): Ich will nur ganz kurz noch einmal darauf eingehen – das haben wir auch in unserer Stellungahme dargelegt –, dass Hypoglykämien nicht nur in den ersten 16 Wochen auf-getreten sind, sondern über die gesamte Studiendauer. Hierbei sei auch noch einmal anzumerken, dass nicht nur die ersten Ereignisse, sondern auch die Folgeereignisse patientenrelevant sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Matthaei.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDP): Ich möchte zu der Frage bezüglich der kardiovaskulären Endpunkte kurz ergänzen: Das ist absolut richtig. Wir warten auf die Endpunktstudien, die mit einigen 10.000 Patienten zu den verschiedenen Substanzen zurzeit laufen. Der aktuelle Evidenzgrad ist durch eine gerade kürzlich veröffentlichte Metaanalyse mit 40.000 Patienten und 70 Trials mit in der Summe immerhin 500 Ereignissen gegeben. Dort zeigt sich durchgehend bei allen Gliptinen ein günstiger Effekt zur relativen Risikoreduzierung in der Summe um 29 Prozent.

Herr Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, ich frage da noch einmal nach. Was ist das für eine Studie, die Sie jetzt ansprechen?

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Ich habe sie hier dabei. Ich kann sie Ihnen gerne gleich geben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich kenne sie bislang nicht.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Das ist eine mit dem Erstautor Monami veröffentlichte Metaanalyse von 40.000 Patienten. Eindeutig alles links von der Neutralitätslinie. In der Summe bei immerhin 500 Ereignissen minus 29 Prozent relative Risikoreduktion.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Auch wegen der fortgeschrittenen Zeit eine ganz kurze Erwiderung zu den Hypoglykämien: Selbstverständlich traten später, also nach den 16 Wochen, auch noch Hypoglykämien auf. Aber der Trick an der Geschichte ist, dass sie dann, so

wie ich die Daten gesehen habe, in beiden Gruppen gleich häufig auftraten. Und das ist der Unterschied zu der Aussage.

(Widerspruch)

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie haben es kurz gemacht und damit Wellen der Empörung ausgelöst. Ich gebe noch die Möglichkeit, darauf zu erwidern. Es wäre unfair, das so am Ende stehen zu lassen.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer Ingelheim): Ich kann nur widersprechen. Das ist nicht korrekt. Wir können Ihnen als Firma oder als Sponsor dieser Studie gerne auch die Rohdaten zur Verfügung stellen. Zu jedem Zeit-punkt traten unter Glimepirid mehr Hypoglykämien auf als mit Linagliptin.

Ich möchte übrigens auch noch einmal betonen, dass in jeder Dosierung von Glimepirid Hypoglykämien auftraten, das heißt mit 1 mg genauso wie mit 2 mg, mit 3 mg, mit 4 mg.

Des Weiteren möchte ich betonen: Wir haben sehr genau nachgeschaut, als wir die Daten gesehen haben, ob sich ein Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und Schlaganfällen nachweisen lässt, weil das für uns als Mediziner aus Sicherheitsaspekten und auch wissenschaftlich von höchster Relevanz ist. Wir glauben, das ist eine reine Spekulation. Datengetrieben ist dem nicht so. Wir konnten keinerlei Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Hypoglykämien und dem Auftreten von Schlaganfällen in den Untersuchungen und auch keinen Zusammenhang zwischen Dosierung und dem Auftreten von Schlaganfällen feststellen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Da sind wir, glaube ich, an dem entscheidenden Punkt. Ich möchte – so einfach vom Gefühl her – gerne Herrn Mühlbauer noch einmal fragen. Unterstellen wir einmal, wir wären aufgrund dessen, was das IQWiG sagt, alle davon überzeugt, dass es im Augenblick keine Evidenz dafür gibt, dass das besser ist als die zweckmäßige Vergleichstherapie, dass es einen Zusatznutzen gibt, einfach weil eben die entsprechenden Daten fehlen: Was würde denn Ihr Gefühl sagen, was diese Langzeitstudie im Jahr 2018 oder 2023 im Rahmen des von Ihnen angemahnten fairen Vergleiches ergibt? Ich unterstelle, ohne dass mir der pharmazeutische Unternehmer jetzt an den Hals springen soll, dass es richtig wäre, was eben gesagt worden ist, nämlich dass das hier ein unfairer Vergleich sei, ohne das zu meiner Meinung zu machen, also einfach mit allen Relationen: Ist es so, dass diejenigen, die im Bereich dieser Diabetes-Behandlung firm sind bzw. dort tätig sind, generell sagen: Wir sehen für Gliptine keinen Zusatznutzen, egal wie lange die Studien laufen? Oder spricht eher einiges dafür, dass, wenn die Studien nur lang genug laufen, dann bestimmte Dinge auch bestätigt werden können?

Ich möchte einfach ein Gefühl dafür bekommen. Was Sie gesagt haben, war so ein bisschen ambivalent. Auf der einen Seite haben Sie gesagt: Die Daten sind nicht da. Auf der anderen Seite hat ein Kollege gesagt: Ja, aber gleichwohl weiß ich, dass man gelegentlich gerne zu diesen Wirkstoffen greift. Da möchte ich einfach ein Gefühl als Jurist dafür haben, ohne dass das die Bewertung des G-BA ist oder Gott weiß was. Sie können auch sagen, dass Sie das nicht beurteilen können oder dass Sie das nicht beurteilen wollen, Ende, das ist nicht mein Job.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Dürfen wir beide eine ganz kurze Antwort geben?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich erinnere noch einmal an Pioglitazon oder Rosiglitazon, insbesondere an das Letzte. Wir haben zehn Jahre lang gebraucht, obwohl wir von Anfang an die Signale kannten, dass kein therapeutischer Vorteil für die Patienten besteht, bis wir dieses Medikament endlich los waren. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen – Herr Matthaei hat es ja gesagt –: Wir lösen uns vom glucozentrischen Weltbild. Wir wissen nicht mehr, was der richtige HbA1c-Wert ist – Sie mögen mir widersprechen –, so gut wie möglich ohne Nebenwirkungen. Das ist ja ein bisschen schwammig. Früher haben wir immer 6,5 gesagt und die Älteren allenfalls 7.

Da muss man einfach sagen: Was behandeln wir hier denn eigentlich? Wir behandeln das Risiko der Patienten, spät- oder mittelfristig eine kardiovaskuläre, eine Augen- oder eine Nierenkomplikation durch den Diabetes zu bekommen. Das ist unser Behandlungsziel, und das wissen wir für diese Substanzen eben noch nicht aufgrund des Mangels der Endpunktstudien. Wir haben über Risiken wie Pankreaskarzinom oder Pankreatitis gesprochen. Es gibt hervorragende Tiermodelle, die pathogenetisch komplett erklären, wie es dazu kommt. Das könnte ein Klasseneffekt der Inkretinmimetika sein. Das ist auf jeden Fall richtig.

Aber noch einmal: Von dieser Zukunftsstudie, die wir 2016/2018 erwarten dürfen, werden wir es wahrscheinlich wissen, weil diese natürlich endpunktgetrieben ist. Ich darf noch einmal erinnern: Wir haben hier eine Nichtunterlegenheitsstudie. Das ist eine Studie gewesen, die nichts anderes zunächst einmal mit der primären Hypo-these gezeigt hat, als dass sie gleichwertig sind, was die Blutzuckersenkung angeht. Das ist keine Endpunkt-studie. Der einzige Vorteil aus dieser Studie, den wir hier am meisten diskutieren und auch zu Recht am meisten diskutieren, weil das derjenige ist, der vom pharmazeutischen Unternehmer als Beweislage angeführt wurde, ist die mögliche Reduktion von Hypoglykämien. Wenn man sich die Daten ansieht – ich kann noch einmal sagen, dass es mir egal ist, ob es durch Protokoll oder nicht durch Protokoll zustanden gekommen ist –, stellt man fest, dass sich die Blutzuckerverläufe in den beiden Gruppen enorm unterscheiden. Dementsprechend – ich habe es vorhin schon einmal gesagt – kann man das nicht konfirmatorisch formulieren, aber zumindest ist es eine Fifty-fifty-Hypothese, ob der Unterschied in den Hypoglykämien substanzspezifisch oder prozedural bedingt ist. Und das bleibt sozusagen einfach offen. Durch diese Studie ist es nicht zu beantworten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Kurze Zusammenfassung Ihrer Antwort: Kann so oder so sein. Also, es gibt kein Prä in die eine oder andere Richtung? Kein Gefühl?

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Fifty-fifty.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. Ihren Kollegen ziehen wir vor, damit wir die Arzneimittelkommission komplett gehört haben.

Herr PD Dr. Diederich (AkdÄ): Ich gebe DPP natürlich auch, und ich hoffe, dass diese Studien so ausgehen. Das ist mein Bauchgefühl. Aber die Sicherheit haben wir einfach nicht. Ich bin ein Verordner.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Sie sagen auch fifty-fifty, aber immerhin mit Bauchgefühl. Einfach, damit ich mein Bauchgefühl ein bisschen anfüttern kann. – Herr Lack, Frau Nahnhauer und Herr Müller-Wieland.

Herr Lack: Ich habe eine Nachfrage an Herrn Diederich, der vorhin, wenn ich ihn richtig verstanden habe, gesagt hat, dass er für Linagliptin oder für Gliptine allgemein einen Vorteil beim Hypoglykämie-Risiko sieht. Hatte ich Sie da vorhin richtig verstanden?

Herr PD Dr. Diederich (AkdÄ): Doch, das muss man festhalten. In der allgemeinmedizinischen Praxis, bei nicht diabetologischen Leuten passiert das schon. Das ist gar keine Frage.

Herr Lack: Weil das ja das ist, worum es jetzt hier geht.

Herr PD Dr. Diederich (AkdÄ): In der Wald- und Wiesenmedikation ist der DPP-4-Inhibitor ein Vorteil.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Nahnhauer, bitte.

Frau Dr. Nahnhauer: Mich würde noch interessieren, zu welchem ApU Sie den Markt wieder betreten würden? Zu welchem Apothekeneinkaufspreis würden Sie den Markt wieder betreten?

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist nicht Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens.

Frau Dr. Nahnhauer: Doch, die Kosten schon.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim): Ihre Antwort, Herr Hecken, wäre auch genau meine Antwort gewesen. Das werden wir zu gegebenem Zeitpunkt sehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Gucken wir mal.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim): Das ist nicht Gegenstand der heutigen wissenschaftlichen Anhörung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wobei die Frage der Kostenfindung und fairen Preisbildung auch eine Wissenschaft für sich ist. Auch ich hätte Ihnen allerdings geraten, ohne jetzt Ihrem Unternehmen anzugehören, diese Frage in der besprochenen Art und Weise zu beantworten. – Herr Müller-Wieland, Herr Matthaei noch einmal und Herr Carl.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich möchte ganz kurz noch einmal zum Bauchgefühl sprechen und was diese Frage, die Sie gestellt haben, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die wir vertreten, letztlich bedeuten würde. Ich mache das eigentlich in einem Punkt: Ich stimme allen zu. Wir brauchen überhaupt nicht über kardiovaskuläres Risiko zu diskutieren, weil die Daten fehlen.

Aber was wir im Moment auf den falschen Haufen werfen, sind zwei völlig unterschiedliche Wirkprinzipien, die auch auf molekularer Ebene verstanden sind. Das eine hat vom Wirkprinzip her ein Hypoglykämie-Risiko. Des-wegen verfolgen die Studien – ich bleibe dabei, die müssen auch aus Sicherheitsgründen so durchgeführt wer-den – eine titrierte Strategie. Das andere hat vom Wirkmechanismus her kein Hypoglykämie-Risiko. Deswegen auch die fixe Dosierung. Wir können ja jetzt nicht Äpfel mit Birnen vergleichen.

Wenn man akzeptiert – ob jetzt titriert oder nicht –, dass es zu einem Zeitpunkt eine vergleichbare Blutzucker-senkung – die ist ja schon in Assoziation mit den mikrovaskulären Spätkomplikationen, die wir ja immer vergessen – gibt, dann ist de facto die einzige Datenlage aus meiner Sicht heute schon absolut klar. Sie lautet: Das Hypoglykämie-Risiko ist deutlich unterschiedlich zwischen der Sulfonylharnstofftherapie und den Daten, die wir diskutieren. Ich rede hier nicht über den Bauch. Ich möchte morgen Hypoglykämie sicher therapieren. Ich kann nur sagen: Die Deutsche Diabetes Gesellschaft – wir haben da lange diskutiert – hält es für inakzeptabel, ein Therapiekonzept zu empfehlen, bei dem Hypoglykämien – egal, ob sie passieren oder nicht – mit potenziellen Komplikationen in Kauf genommen werden.

Also ist die einzige Frage: Gibt es einen Zusatznutzen? Was ist die Datenlage? Die Datenlage ist im Moment Hypoglykämie-Sicherheit; von dieser Datenlage, die wir uns ja hoch und runter angeguckt haben, ausgehend sind wir davon überzeugt, dass es diese gibt. Deswegen würden wir nicht aus dem Bauch heraus entscheiden, sondern würden sagen: Die Bedeutung wäre, wenn die Therapie nicht heute kommt, dass wir in Kauf nehmen, bis 2018 weiter hypoglykämiegefährdend zu therapieren. Dem schließen wir uns nicht an.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das war ja eben im Verlauf der Anhörung auch schon einmal auf den Nenner gebracht worden. Es hat ja Empörung bei einigen von Ihnen ausgelöst – das will ich nur noch einmal in Erinnerung rufen –, als man gesagt hat: Sicherheit gegen tödliche Kombination oder gefährliche Kombination. Wobei das eben, wie gesagt, von Teilen der Anhörungsteilnehmer bestritten worden ist. Sie haben das hiermit noch einmal unterstrichen. – Jetzt bitte Herr Matthaei.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Ich habe eine ganz kurze Ergänzung zu dem, was Herr Müller-Wieland gerade zu Recht angesprochen hat. Wir haben etwa 300.000 mehr Patienten pro Jahr durch diese Epidemie, die zurzeit auf uns zurollt. Da wird es eben in den nächsten Jahren die Aufgabe sein, dass wir sie sicher ans Ziel führen, dass sich eben keine Komplikationen entwickeln, was ja den Hauptteil der Krankenhauskosten im weiteren Verlauf ausmacht. Deswegen sollten die 600.000 in Deutschland, die bisher auf Gliptine eingestellt sind, und die 5,1 Millionen europaweit, die von dieser Therapie sicher profitieren, auch weiterhin die Option behalten, diese sichere Therapie fortführen zu können.

Einen letzten kurzen Aspekt hätte ich noch, Herr Hecken. Sie waren gerade etwas verwirrt aufgrund der Metaanalyse bezüglich der kardiovaskulären Endpunkte. Nur als Info: Das ist unserer Stellungnahme als Literatur-stelle Nr. 9 hinten angehängt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, wir suchen sie raus. Sie müssen bitte die Verwirrung dem Umfang der Dinge hier zollen.

(Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Das ist klar!)

Ich hatte es einfach nicht auf dem Film, und mein Nachbar hatte es auch nicht. Aber das ist ja dann doch von einigem Interesse. – Dann haben wir noch Herrn Carl und Herrn Heckemann. Bitte, Herr Carl.

Herr Dr. Carl: Es geht noch einmal um den möglichen geringeren Schaden unter Linagliptin bei Hypoglykämien und zerebrovaskulären Ereignissen. Herr Pfannkuche, Sie hatten in dem Zusammenhang vorhin angeboten, einen möglichen Blick in die Rohdaten zu gewähren.

Jetzt wäre meine Frage an Herrn Kaiser: Nutzt uns dieser Blick in die Rohdaten etwas beim Entscheid zwischen möglicherweise substanzspezifischen Auswirkungen oder titrationsspezifischen Hypoglykämien und in gleicher Weise bei den zerebrovaskulären Ereignissen oder beim Vergleich zwischen den erstaufgetretenen Hypoglykämien und den im späteren Verlauf der Studie aufgetretenen Hypoglykämien? Können uns hier die Rohdaten einen näheren Aufschluss bieten und, wenn ja, welchen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das kann ich ad hoc nicht beantworten. Ich kann dazu nur sagen: Ich habe ein solches Bild hinsichtlich des Auftretens von Schlaganfällen bei Patienten mit Diabetes über zwei Jahre noch nicht gesehen, wie ich es in der Linagliptin-Studie im Glimepiridarm gesehen habe. Praktisch alle Schlaganfälle treten innerhalb von 16 Wochen auf. Das habe ich schlicht und einfach noch nicht gesehen. Man würde doch erwarten, dass es, wenn ein Arzneimittel ein bestimmtes Risiko hat – nehmen wir einmal an, Glimepirid habe ein höheres Risiko für Schlaganfälle – eine zumindest ähnliche Verteilung über zwei Jahre gibt. Das ist hier überhaupt nicht der Fall. Das ist alles innerhalb der ersten 16 Wochen. Deswegen weiß ich nicht, was mir die Rohdaten da liefern sollten. Ich glaube, auch die individuelle Abhängigkeit von einem konkreten erreichten Wert ist ein Trugschluss, den man dann zieht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Replik, Herr von Eynatten.

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Herr Kaiser, lassen Sie mich antworten. Sie stellen hier eine Mutmaßung über eine Kausalität her, die so nicht gegeben ist. Es handelt sich prinzipiell bei Patienten mit Typ-2-Diabetes um ein kardiovaskuläres Risikokollektiv. Die können zu jedem Zeitpunkt ein kardiovaskuläres Ereig-nis bekommen, völlig unabhängig von der Therapiedauer. Dass es in dieser Studie in den ersten 16 Wochen aufgetreten ist, ist so beobachtet worden, ja. Es besteht aber keinerlei Zusammenhang mit aufgetretenen Hypoglykämien. Nur drei Patienten unter Glimepirid, die einen Schlaganfall erlitten, hatten eine Hypoglykämie, und der nächstmögliche Zeitpunkt zum Schlaganfall war vier Wochen, der längste Zeitraum war 60 Wochen. Auch die Glimepirid-Dosis spielte keinerlei Rolle. 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg waren nahezu identisch verteilt bei unseren Schlaganfallpatienten. All diese Daten stellen wir Ihnen gerne zur Verfügung. Es wird hiermit nur einfach klar und offensichtlich: Das ist eine Risikopopulation. Diese Patienten werden Ereignisse erleiden, und wir möchten, dass jedes einzelne dieser Ereignisse eventuell verhindert werden kann – unabhängig davon, ob das am Tag eins oder zum Zeitpunkt nach zwei Jahren auftritt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Heckemann und Herr Forst.

Herr Dr. Heckemann: Meine Frage ist ähnlich. Es war ja vorhin gesagt worden, dass innerhalb der ersten 16 Wochen das Hypoglykämie-Risiko wesentlich höher war. Darüber, womit das zusammenhängt, war ja diskutiert worden. Mich würde interessieren: Um wie viel war das Hypoglykämie-Risiko nach den 16 Wochen noch höher? War es signifikant höher? Falls ja, würden mich entsprechende Zahlen interessieren.

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Zwischen Woche 17 und Woche 104 traten bei 3 Prozent der Linagliptin-behandelten Patienten und in 20 Prozent der Glimepirid-behandelten Patienten Hypoglykämien auf.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Herr Forst.

Herr Prof. Dr. Forst (Institut für klinische Forschung und Entwicklung): Ich möchte noch einmal darauf hinweisen: Wenn relativ viele Ereignisse relativ schnell nach Einsetzen einer Therapie auftreten, kann man das wohl kaum als Sicherheitskriterium für die Substanz werten. Ich glaube, das geht ein bisschen weit.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlbauer, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Nur eine ganz kurze Frage. Ich habe ja die Rohdaten nicht gesehen und auch die Hunderte von Seiten nicht alle im Einzelnen gelesen. Die Grafiken, die ich in der Dossierbewertung gesehen habe, deuten darauf hin, dass schwere Hypoglykämien auf jeden Fall zu beobachten waren. Die Grafiken zeigen, dass es eben nicht so ist, wie Sie es eben beschrieben haben. Man muss auch zwischen den leichten und den schweren Hypoglykämien, die zum Beispiel zum Studienabbruch führten, unterscheiden. Das sind die Grafiken auf den Seiten 14 bis 16. Ich denke, da ist kein so großer Unterschied, wie Sie es eben beschrieben haben.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer Ingelheim): Ich möchte eine etwas andere Schwingung in diese Diskussion bringen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bleiben Sie ganz entspannt.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer Ingelheim): Seit 1950, seit der Zulassung von Tolbutamid, gibt es eine wissenschaftliche Diskussion, ob Sulfonylharnstoffe potenziell mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität bzw. Mortalität assoziiert sind. Seit 1950 wird in der internationalen wissenschaftlichen Literatur darüber berichtet und diskutiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Und das haben wir jetzt heute teilweise nachgespielt. Das finde ich toll.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer Ingelheim): Für mich ist das nicht ganz nachvollziehbar. Jetzt haben wir hier eine Substanz, die entwickelt wurde, die über den Mechanismus, meist Insulin sekretagog, keine Hypoglykämien macht. Das heißt auf gut Deutsch: Wirksamkeit, Stimulation der Insulinsekretion, aber ohne Hypoglykämien. Jetzt zeigt diese Substanz in einer randomisierten Studie über zwei Jahre an 1.500 Patienten das, was seit 60 Jahren in der internationalen Wissenschaft als potenziell diskutiert wird. Ich verstehe nicht ganz, warum wir zwanghaft im Detail nach Argumenten suchen, warum die Hypothese, dass sie schädlich sein könne, nicht zutreffend ist?

Herr Hecken (Vorsitzender): Danach sucht keiner.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer Ingelheim): Das war auch als Kommentar an Herrn Mühlbauer gedacht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich nehme das auch als Kommentar. – Herr Diederich, dann Frau Nahnhauer und dann, glaube ich, haben wir die medizinwissenschaftliche Diskussion der vergangenen 40 Jahre hinreichend nachgespielt und können entweder zum Abschluss oder zu einem neuen Thema kommen.

Herr Dr. PD Diederich (AkdÄ): Wir sind ja jetzt hier bei der Frage angekommen, was die richtige Vergleichs-substanz ist. Dass die Sulfonylharnstoffe unabhängig vom Hypoglykämie-Risiko auch aufgrund anderer Risiken, zum Beispiel kardiovaskulären – dazu gibt es Daten – , sicherlich weniger verordnet werden, ist klar. Deshalb steht ja in der nationalen Versorgungsleitlinie, die alle hier mit unterschrieben haben, auch die Diabetologen, als Referenzsubstanz zu Metformin langwirkendes Insulin. Deshalb dürfen wir uns jetzt auch nicht daran festhalten, dass wir Sulfonylharnstoff schlechtmachen. Wir wollen die DPP-4-Hemmer gut machen, und da sind wir einfach noch nicht. Das ist mein Schlusswort.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, das Problem könnte nur sein, dass möglicherweise kein Anreiz mehr besteht, sie richtig gut zu machen, je nachdem, wie dieses Verfahren hier ausgeht. Das muss man sehen. – Frau Nahnhauer, bitte schön.

Herr Dr. Nahnhauer: Über die Substanz, die gerade angesprochen wurde, haben wir ja schon vor 30 Jahren diskutiert. Das müssen wir jetzt nicht noch einmal machen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Jetzt noch Frau Bickel, und dann schließen wir das ab.

Frau Bickel: Ich wollte noch einmal ganz kurz auf das zurückkommen, was Herr Mühlbauer gesagt hat. Sie hatten das insgesamt auf die Hypoglykämien bezogen. Könnten Sie uns die Zahlen bezüglich der schweren Hypoglykämien innerhalb des Verlaufs nennen, sodass wir da einen Überblick bekommen? Das IQWiG hat ja nur die Erstereignisse ausgewertet.

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Schwerwiegende Hypoglykämien sind zum einen ein sehr streng definiertes Ereignis. Es musste zum Beispiel fremdhilflich Glucagon oder Glukose appliziert werden, intensivmedizinische Maßnahmen mussten angewandt werden. Insgesamt in der Studie trat dies zwölfmal unter Glimepirid auf und nur einmal unter Linagliptin. Hier ist festzustellen, dass die überwiegende Zahl dieser schwerwiegenden Ereignisse in den ersten zwölf Wochen der Studie aufgetreten ist. Das ist richtig. Es ist aber auch richtig, dass nach einem so schwerwiegenden Ereignis reagiert wird. Die Patienten werden meistens aus Sicherheitsgründen aus der Studie genommen, sodass es nicht verwunderlich ist, dass sie meist zu Beginn der Therapie auftreten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Eine Frage?

Frau Dr. Steiner: Eine Nachfrage dazu. Diese Rate an schweren Hypoglykämien, die Sie gerade genannt haben, trat ja auch in der UKPDS unter Sulfonylharnstoffen auf, nämlich bei ungefähr einem von sieben Patienten. Die Frage wäre: Erklärt man das auch in der UKPDS mit der relativ straffen Therapieeinstellung, oder ist es ein-fach so, dass das der Effekt ist, den man eben bei Sulfonylharnstoffen sieht?

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Ich kann kurz für die Studie kommentieren, überlasse es aber den Experten, auf die UKPD-Studie einzugehen. Bei den zwölf schwerwiegenden Hypoglykämien gab es keinerlei Zusammenhang mit dem erreichten Nüchtern-Glucosewert, mit dem erreichten HbA1c-Wert. Die Patienten, die diese schwerwiegenden Hypoglykämien erlitten haben, waren nicht straff eingestellt. Es gab keinerlei Zusammenhang. Das ist, wenn Sie so wollen, alleine auf die Glimepirid-Behandlung zurückzuführen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich noch eine Wortmeldung. Herr Klebs von Novartis, bitte.

Herr Dr. Klebs (Novartis Pharma): Es wird bei der Titration oder bei der Therapieeinstellung immer von forciert, aggressiv – aggressiv ist jetzt noch nicht benutzt worden; aber der Ton ging in die Richtung – gesprochen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Noch nicht.

Herr Dr. Klebs (Novartis Pharma): Von daher möchte ich ein paar Zahlen nennen, die in den Leitlinien genannt sind. Ich habe jetzt die Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft aus 2009 dabei. Sie geben eine therapeutische Zielgröße für die Nüchtern-Glucose von 90 bis 120 mg/dl an. Das heißt, da liegt man mit 110 mg/dl eher im oberen Drittel. Von der aktuellen nationalen Versorgungsleitlinie habe ich die Konsultationsfassung, aber ich hoffe, da hat sich nichts geändert. Da ist der Zielwert 100 bis 125 mg/dl, also auch da liegen die 110 mg/dl irgendwo in der Mitte. In den aktuellen Leitlinien werden also durchaus Ranges empfohlen, die deutlich niedriger sind. Wir haben jetzt hier mit 110 mg/dl nicht einen Wert, der komplett aus der Irrationalität gegriffen ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich würde Ihn als nicht besonders aggressiv, sondern in der Mitte liegend bezeichnen.

Herr Dr. Klebs (Novartis Pharma): So weit wollte ich jetzt nicht gehen. Ich gehöre auch zur pharmazeutischen Industrie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nein. Ich sage nur: Wenn die Referenzmargen, die Sie genannt haben, richtig sind – ich kann sie im Augenblick nicht in meinem Vokabelheft abrufen –

dann liegt es knapp unterhalb des oberen Drittels oder in der Mitte, und dann von aggressiv zu sprechen, ist jedenfalls relativ gewagt. Das ist meine persönliche Meinung.

Herr Dr. Klebs (Novartis Pharma): Deshalb wollte ich dies zu Protokoll geben. – Eine Richtigstellung würde ich gerne noch zum Punkt von Herrn Kaiser machen, der die 1-mg-Behandlung mit Glimepirid angesprochen hat und gesagt hat, dass man diese Patienten auch mit Diät alleine behandeln könnte. Das bezieht sich nach meiner Lesart auf Patienten, die mit einer Monotherapie behandelt werden, weil von Diät alleine gesprochen wird und nicht von Metformin plus Diät alleine. Das heißt, dieser Satz aus der Fachinformation ist auf die hier diskutierte Patientenpopulation im Grunde nicht anwendbar.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir haben noch Herrn Heckemann, dann hat sich Herr Mühlbauer noch einmal gemeldet, dann Herr Kaiser, und dann würde ich an der Stelle Schluss machen.

Herr Dr. Heckemann: Ich habe eine ganz kurze Frage. Wie viele der zwölf schwerwiegenden Hypoglykämien waren nach der 16. Woche?

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Eine, zwei erstmalig. Wir sprechen immer von erstmaligen schweren Hypoglykämien. Das hatte ich vorhin angesprochen. Die meisten waren innerhalb der ersten Wochen.

Herr Dr. Heckemann: Die Zahlen würden mich interessieren: Eine, zwei oder wie viele?

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Ich schaue gerne noch einmal nach.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlbauer, Herr Kaiser, Herr Diederich, und dann schließen wir die Wortmeldeliste.

Herr PD Dr. Diederich (AkdÄ): Dass insulinfreisetzende Substanzen und Insulin selber mehr Hypoglykämien machen als die anderen Wirkprinzipien, das ist uns allen ja klar. Wenn wir jetzt eine Substanz hätten, die solche Endpunkte hätte, dann wären wir über die DPP-4-Hemmer froh. Deshalb sollen die Endpunktdaten ja auch alle produziert werden. Aber gucken Sie sich zum Beispiel Rosiglitazon an. Rosiglitazon hat, so dachten wir, keine Hypoglykämien verursacht. Wir alle waren froh darüber. Das ist inzwischen weltweit nicht mehr so. Pioglitazon ist weltweit noch durchgerutscht. Aber das muss man sich doch klarmachen. Deshalb ist ja die Diskussion bei den Hypoglykämien gelandet. Wir alle wissen – das sage ich Ihnen als klinischer Diabetologe –, dass natürlich all diese Therapien mehr Hypoglykämien als die DPP-4-Hemmer verursachen. Das ist Fazit. Ob sich das jetzt ähnlich entwickeln wird wie mit Rosiglitazon, das wissen wir im Moment nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das war aber im Prinzip eine Wiederholung dessen, was Sie eben schon gesagt hatten.

Herr PD Dr. Diederich (AkdÄ): Ja, aber es geht immer wieder um Hypoglykämien.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, ich halte nur fest, dass wir das eben auch schon einmal zu Protokoll genommen hatten. – Dann kommen wir jetzt zu Herrn Kaiser. Herr Kaiser, bitte schön, sie haben das vorerst letzte Wort. – Herr Kaiser verzichtet auf das vorerst letzte Wort.

Ich glaube, wir haben jetzt nicht nur die wissenschaftliche Diskussion der letzten 40 Jahre nachgespielt, sondern haben uns auch noch einmal aufgrund aller möglichen Fragestellungen über die Aussagekraft der hier zugrundeliegenden Studie unterhalten. Das war im Prinzip nach meiner Wahrnehmung das, was sich durch alle Stellungnahmen gezogen hat. Wir haben kontrovers darüber diskutiert. Darüber bin ich auch froh, weil das hier keine einfache Sache ist. Aus meiner Sicht ist es von sehr elementarer Bedeutung, wie der Gemeinsame Bundesausschuss hier am Ende entscheidet, nicht nur bezogen auf dieses Verfahren, sondern daran hängen ja auch die ganzen Bestandsmarktaufrufe. Das wird ja dann alles nach dem gleichen Schema laufen. Deshalb bin ich sehr dankbar dafür, dass wir jetzt vertieft darüber diskutieren konnten.

Ich frage: Gibt es jemanden, der noch irgendeinen Gesichtspunkt ansprechen möchte, der in den schriftlichen Stellungnahmen stand, die wir alle zur Kenntnis genommen haben, oder

können wir die Diskussion jetzt auf den Problemkreis, über den wir hier jetzt etwa zwei Stunden diskutiert haben, beschränken und damit die Anhörung abschließen? Wird von jemandem noch das Wort gewünscht? – Ja, bitte schön, Herr Pfannkuche.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim): Zunächst einmal vielen Dank für die ganze Diskussion und für die Möglichkeit, noch ein paar abschließende Worte zu sagen. Ich möchte noch einmal die aus unserer Sicht vier wichtigsten Punkte kurz hervorheben.

Der Vergleich von Linagliptin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glimepirid in der Zweifachtherapie erfolgte, wie vom G-BA gefordert, gegenüber der dort bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Design der Studie ist nach internationalen Standards konzipiert, entspricht den Zulassungsanforderungen und den Anforderungen der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, und jedwedes andere Vorgehen würde einem Off-Label-Use entsprechen. Alle Studienpatienten wurden innerhalb der Zulassung behandelt, weshalb eben auch die gesamte Studie bei der Zusatznutzenbewertung berücksichtigt werden muss. Dies hat auch das BfArM so bestätigt.

Mit der Studie 1218.20 konnte auch ein patientenrelevanter Zusatznutzen gezeigt werden, und zwar hinsichtlich der Hypoglykämien bei vergleichbarer Senkung des HbA1c-Wertes, der Gewichtsveränderung und des Auftre-tens kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse. Hier ist wichtig, dass nicht nur Erstereignisse, sondern auch Folgeereignisse betrachtet werden, weil beide patientenrelevant sind. In der Mono- und Dreifachtherapie sehen wir auch einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, da in der Versorgungsrealität immer noch für aus-gewählte Patientengruppen ein therapeutischer Bedarf existiert.

Was wir jetzt hier noch einmal anbieten können: Falls im laufenden Verfahren noch weitere Fragen auftauchen, sind wir gerne bereit, Daten nachzuliefern oder für weitere Fragen oder Diskussionen zur Verfügung zu stehen, da wir das Ganze auch als interaktiven Prozess sehen. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Pfannkuche. Ich hatte eben schon zur Kenntnis genommen – Sie hatten das ja auch zu Protokoll gegeben –, dass Sie angeboten haben, im Bedarfsfall Rohdaten für vertiefte Diskussionsprozesse zur Verfügung zu stellen. Deshalb auch Danke für dieses Angebot. – Herr Krobot noch als nächster Redner, bitte.

Herr Dr. Krobot (MSD SHARP & DOHME): Wir haben noch eine Anmerkung zu den Kosten, und zwar den Kosten unter Insulintherapie. Wir sind der Meinung, dass hier eben auch die Kosten für die Blutzuckerselbst-messung zu berücksichtigen sind. Ich darf ganz kurz von der G-BA-Webseite zitieren; ich habe sie gestern besucht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir freuen uns über jeden Besucher, wenn er Förderliches findet, das uns jetzt die Anhörung nicht verlängert. – Bitte schön.

Herr Dr. Krobot (MSD SHARP & DOHME): Dort heißt es:

Insulinpflichtige Diabetiker sind darauf angewiesen, dass sie ihrem Körper zum Teil mehrfach täglich vor den Mahlzeiten über Spritzen oder mit Hilfe einer Pumpe Insulin zuführen. Zuvor müssen die Patientinnen und Patienten ihren Blutzuckerwert selbst messen, damit sie die Menge an Insulin möglichst präzise an den aktuellen Bedarf anpassen können. Deshalb benötigt diese Patientengruppe Blutzuckerteststreifen; die Kosten dafür werden weiterhin uneingeschränkt von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen.

Ein ähnlicher Wortlaut findet sich auch auf der Homepage des IQWiG und der gesundheitsinformation.de:

Bei Menschen mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes, die Insulin spritzen, ist die Selbstmessung des Blutzuckers etablierter und wichtiger Teil der Behandlung. Sie ist Grundlage dafür, die Insulindosis anzupassen und damit die Therapie zu steuern.

Aus diesen Gründen sind wir der Meinung, dass diese Kosten, die nicht unerheblich sind, auch im Rahmen dieses AMNOG-Verfahrens zu berücksichtigen sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das, was Sie vorgetragen haben, ist absolut richtig. Wir sind auch dankbar, dass Sie uns das alles noch einmal in Erinnerung gerufen haben. Damit ist jetzt aber die Frage nicht beantwortet, ob das Arzneimittelkosten sind oder sonstige Kosten, die in der GKV möglicherweise an anderer Stelle zu verorten sind. Dass die GKV das bezahlt und dass es hier immer wieder Diskussionen gibt, ob es bezahlt wird und in welchem Umfang es bezahlt wird, das ist alles richtig wiedergegeben. Auf der Webseite des G-BA war, wenn Sie das Zitat wörtlich wiedergegeben haben, nur davon die Rede, dass nach wie vor uneingeschränkt die GKV die Kosten trägt. Aber da stand nicht das Wort Arzneimittelkosten. Wir streiten hier nicht über die Frage, ob die Blutzuckermessung bezahlt wird oder nicht, sondern darüber, ob sie bei den Kosten des Arzneimittels eingepreist wird oder nicht. Diese Frage ist durch den Hinweis auf der Webseite genauso wenig beantwortet wie durch das, was auf der IQWiG-Seite dargestellt ist. Das ist eine beliebte Frage, über die wir hier immer wieder diskutieren. Vor dem Hintergrund nehmen wir das einfach zur Kenntnis. – Zu den Kosten, Herr Professor.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Kosten spielen immer eine große Rolle, Herr Hecken.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bei mir auch. Man sollte es nur nicht überziehen. Auch Zeit ist Geld.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Ich möchte als Präsident der DDG zum Schluss noch ein kurzes Statement ab-geben; das geht ganz schnell. – Ich glaube, Sie haben eine ganz entscheidende Frage zu klären: Wollen wir die deutschen Patienten weiterhin am weltweiten Therapiefortschritt teilhaben lassen oder nicht? Wollen wir sie sicher ans Therapieziel führen, oder wollen wir zurück in die 50er-, 60er-, 70er-Jahre, wo wir glücklich waren, dass wir Sulfonylharnstoffe hatten? Das ist, glaube ich, der entscheidende Punkt. Da die ganzen anderen Daten zu Vilda, zu Saxa, zu Sita, zu SGLT-2 und GLP-1 ganz, ganz identisch sind, ist Ihre Verantwortung eine ganz, ganz hohe.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dass wir eine hohe Verantwortung haben, ist klar. Wir sind dankbar, dass Sie uns das noch einmal in Erinnerung rufen, obgleich wir diese Verantwortung auch wahrnehmen würden, wenn sie nicht ausdrücklich angemahnt ist.

Eine Frage zum Abschluss an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie sind ja europaweit und weltweit mit dem Wirkstoff am Markt. Wie sind denn die entsprechenden vergleichbaren Bewertungen in Frankreich und anderswo ausgegangen? Haben Sie dort auch solche Diskussionen? Wie sind Sie da eingepreist? Ich würde gerne wissen, wie es sich dort verhält, wenn man das auf unsere Bewertungsskala überträgt. Denn mir fehlt da einfach der Überblick, und für mich wäre jetzt nach der Replik der 40-jährigen wissenschaftlichen Diskussion doch einmal von Interesse, zu sehen, wie das in anderen Vergleichsmärkten gehandhabt wird. Also wir brauchen uns nicht über die Situation in Brazzaville, Kongo, zu unterhalten, aber Frankreich wäre gut, wobei in Frankreich ja am Ende eher eine Bewertung über die Preise zum Ausdruck gebracht wird. Wie ist es dort abgelaufen? Meines Wissens ist da ein Zusatznutzen in irgendeiner Form gegenüber der auch jetzt hier diskutierten zweckmäßigen Vergleichstherapie anerkannt worden. Ich weiß es aber nicht. Deshalb würde ich das gerne hier noch hören, weil ich das auch in den ganzen Unterlagen nirgendwo gefunden habe. Können Sie vielleicht etwas Belastbares dazu sagen? – Bitte schön.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim): Soweit ich den Überblick habe, hat in England ein Gruppen-vergleich der DPP-4-Inhibitoren untereinander stattgefunden. Dort wurde ein vergleichbarer Nutzen aller DPP-4-Inhibitoren attestiert. Der Preis dort ist auch vergleichbar. In Frankreich ist das Verfahren bis vor kurzem gelaufen; da habe ich den aktuellen Stand nicht. Das können wir Ihnen gerne noch nachreichen, wenn da Bedarf be-teht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich habe nämlich gehört, das wäre mit einer positiven Bewertung ausgegangen, und bei den Engländern geht es in die Richtung unserer Festbetragssystematik. Ich wäre dankbar, wenn Sie uns das Frankreich Betreffende noch einmal durchfunken könnten.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim): Die Preise des DPP-4 in England und in Frankreich sowie das Ergebnis, wie es in Frankreich ausgegangen ist, reichen wir nach.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Das ist eine heterogene Situation in Europa. Ich habe hier – das überlasse ich Ihnen gerne – ein Schriftstück der All Wales Medicines Strategy Group. Das ist ein sogenannter NHS Evi-dence Provider; das heißt, er arbeitet auch für das englische Gesundheitssystem. Ich zitiere:

> Linagliptin (Trajenta®) is not recommended for use within NHS Wales for the treatment of type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control in adults as:
>
> Monotherapy:
>
> …
>
> Combination therapy:

Dann folgen die ganzen Kombinationspartner. Not recommended – es ist dort sozusagen nicht verfügbar.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Pfannkuche.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim): Darauf muss ich ganz kurz antworten. Das ist jetzt ein selektives Zitieren. An der Stelle sollte man sich auch noch einmal die NICE-Homepage anschauen. Das reichen wir beides gerne nach.

Herr Hecken (Vorsitzender): Darum würde ich bitten, dass man das auch systematisch macht. Eben wurde gesagt, man müsse die Dinge fair vergleichen. Wenn, dann sollten wir es auch fair tun.

Also, meine Erkenntnis geht in die Richtung, ohne das jetzt hier als gefestigte Willensäußerung des Vorsitzen-den in den Raum zu stellen, dass das Verfahren sowohl bei den Briten, ohne dass man gejubelt hätte und ei-gens die Nationalfahne gehisst hätte, mit einem geringfügigen Zusatznutzen durchgeführt worden ist als auch offensichtlich bei den Franzosen. Das können wir uns ja anschauen, dann sehen wir weiter. Wobei das sicherlich nicht entscheidend für unsere Bewertung ist. Wir haben ja eine Eigenbewertung zu treffen.

Gut, wenn keine weiteren Anmerkungen an der Stelle sind, bedanke ich mich ganz herzlich bei den externen Teilnehmern an der Anhörung, die aus meiner Sicht ganz spannend und auch ganz instruktiv war und eigentlich zeigt, in welchem Dilemma wir uns befinden, ein Dilemma, das wir auch mit Blick auf die Verantwortung vor der Versorgungsrealität auf der einen Seite und die Verantwortung für die allgemeine Kostenentwicklung der GKV auf der anderen Seite wahrnehmen müssen.

Herzlichen Dank für das Angebot, uns noch bestimmte Daten im Bedarfsfalle zugänglich zu machen.

Ich würde jetzt an der Stelle einen Cut machen. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg. – Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 13.49 Uhr

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V
Vorgang: 2012-09-01-D-035 Linagliptin

Stand: Juli 2012

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Linagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2			
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO			
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	**Monotherapie (wenn Ernährung/Bewegung nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen und Metformin ungeeignet ist)**	**Orale Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin**	**Orale Dreifach-Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (SH)**
	SH Sitagliptin, Vildagliptin Repaglinid Acarbose Insulin	SH Metformin Gliptine Nateglinid Inkretinmimetika Acarbose Insulin	SH Metformin Sitagliptin Inkretinmimetika Acarbose Insulin
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt		
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	- Bestehende Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin (AM-RL, Anlage IV), Disease-Management-Programme (DMP) – Diabetes mellitus Typ 2: - Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vom 7.12.2010 zu einem Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren (siehe auch Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Metformin, SH zu bevorzugende Therapiestrategien Insulin, wenn angezeigt - Beschluss über die Nutzenbewertung von Linagliptin nach § 35a SGB V vom 29. März 2012: Zweckmäßige Vergleichstherapie für Monotherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)		

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Linagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
	Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin: Metformin + Humaninsulin - Verordnungssausschluss der Glitazone- AM-RL, Anlage III - Verordnungseinschränkungen schnell wirkende/ lang wirkende Insulinanaloga- AM-RL, Anlage III
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	Sulfonylharnstoffe (FB) Metformin (FB) Humaninsulin (FB)
• […] vorzugsweise eine Therapie, […] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	zu SH: Glibenclamid, Glimepirid; Gliquidon und Gliclazid spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle

Verwendete Abkürzungen: AM-RL=Arzneimittel-Richtlinie, FB=Festbetrag, SH=Sulfonylharnstoff

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Linagliptin A10BH05 Trajenta®	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.
Metformin A10BA02	Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Bei Erwachsenen kann Metformin in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
Sulfonylharnstoffe	
Glibenclamid A10BB01	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen, wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Glibenclamid kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.
Glimepirid A10BB12	Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichen.
Gliquidon A10BB08	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ II), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht und ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin.
Gliclazid A10BB09	Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ 2) bei Erwachsenen, sofern eine Diät, körperliche Aktivität u. Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichend sind, um den Blutzuckerspiegel einzustellen.

Gliptine (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren)							
Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2							
	Als Monotherapie	**In Kombination mit**					
Sitagliptin A10BH01	bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	**Metformin**, wenn Ernährung und Bewegung plus Metformin allein nicht zur Blutzucker-kontrolle ausreichen.	einem **Sulfonylharnstoff**, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	einem **Thiazolidindion**, wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem Thiazolidindion den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem **Sulfonylharnstoff und Metformin**, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem **Thiazolidindion und Metformin**, wenn die Anwendung eines Thiazolidindion angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	**Insulin**, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulin-dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Vildagliptin A10BH02	bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.	**Metformin** bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.	einem **Sulfonylharnstoff** bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	einem **Thiazolidindion** bei Patienten mit ungenügender Blutzuckerein-stellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.			

Saxagliptin A10BH03		**Metformin**, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	einem **Sulfonylharnstoff** bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	**Thiazolidindion** bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	**Insulin** (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.		
Inkretinmimetika							
	Als Monotherapie	**In Kombination mit**					
Exenatide A10BX04		Behandlung des Typ-2 Diabetes mellitus in Kombination mit • Metformin/Sulfonylharnstoff/Thiazolidindionen/Metformin und Sulfonylharnstoff oder Metformin und Thiazolidindionen bei erwachsenen Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. BYETTA ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.					
Liraglutid A10BX07		Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen: In Kombination mit: – Metformin oder einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz maximal verträglicher Dosis bei Monotherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff; In Kombination mit: – Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Thiazolidindion bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika.					

Glinide		
Nateglinid A10BX03		Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.
Repaglinid A10BX02	Diabetes mellitus Typ 2, wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 auch in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert werden kann. Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu reduzieren.	
Glitazone (Thiazolidindione)	*Verordnungsausschluss Anlage III - Arzneimittel-Richtlinie*	
Alpha-Glukosidaseinhibitoren		
z.B. Acarbose A10BF01	Diabetes mellitus Typ 2 wenn durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht wurde, auch in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder Insulin.	
Insulin		
Bspl. Humaninsulin	Zur Behandlung des Diabetes mellitus.	

Quellen: AMIS-Datenbank, Lauer-Taxe

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Update-Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Diabetes Mellitus Typ 2“ durchgeführt. Die Suche erfolgte im Zeitraum vom 01.05.2011 bis 29.06.2012 und die Updaterecherche wurde am 29.06.2012 abgeschlossen. Die Suche wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP sowie Handsuche. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Des Weiteren wurden IQWiG-Berichte und G-BA Beschlüsse in die Suche mit eingebunden.
Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 86 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 57 Quellen (zusätzlich durch Update Recherche 11 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, Hypoglykämieraten, 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: o Einsatz Gliptine 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. o Metformin durch erbrachten Nachweis in Reduktion der Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko Substanz der ersten Wahl o Nachweis von Sulfonylharnstoffen und Insulin hinsichtlich einer Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen in Studien belegt. o Daher Metformin und Sulfonylharnstoffe bei günstigen Kosten zu bevorzugende Therapiestrategien. o Sollte die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führen oder wegen Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit nicht indiziert sein, kommt eine Kombinationstherapie mit Gliptinen in Betracht bei Patienten, die nicht für eine Insulintherapie geeignet sind bzw. bei denen keine Insulintherapie angezeigt ist. o 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.** o Verordnungsausschluss der Glitazone: Kombinationstherapie mit Glitazonen stellt keine alternative Behandlungsoption mehr dar. ➢ Wirksamkeit: o Zu den in Europa zugelassenen Gliptinen: Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin überwiegend placebokontrollierte Add-On Studien sowie vergleichende oder placebokontrollierte Monotherapie Studien o Relevante Endpunkte (Mortalität, diabetesbezogene Komplikationen, Lebensqualität) fehlen in den Studien, daher Vor-Nachteile der Gliptine hinsichtlich dieser relevanten Endpunkte nicht zu beurteilen o Hinweis Studien zu Gliptinen: Vergleichbare moderate blutzuckersenkende Wirkung aller Gliptine bei geringen Hypoglykämierisiko und im Vergleich zu Metformin und Sulfonylharnstoffe geringere blutzuckersenkende Wirksamkeit (*Richter et al. 2008 (Cochrane Review) & Monami et al. 2009)* • Nur **ein direkter Vergleich** zweier Gliptine (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). o Es liegen Studien in den zugelassenen Indikationen im Vergleich mit ande-

	ren Antidiabetika als Add-On Studien nach Versagen einer Metformin-Monotherapie vor (blutdrucksenkende Wirkung als primären Endpunkt): **Vildagliptin vs.** Glimepirid, Gliclazid, Pioglitazon, Rosiglitazon, Rosiglitazon oder Pioglitazon / **Sitagliptin vs.** Glipizid, Liraglutid, Exenatide / **Saxagliptin vs**. Glipizid. • Aktiv kontrollierte Add-On Studien versus Sulfonylharnstoff: 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). - Das Risiko von Hypoglykämien steigt, wenn Vildagliptin oder Sitagliptin mit einem Sulfonylharnstoff kombiniert wird, verglichen mit einer alleinigen Sulfonylharnstoff Behandlung (→ Empfehlung einer Dosisreduktion) • Aktiv kontrollierte Add-On Studien versus Inkretinmimetika bzw. GLP-Analoga (basierend auf nur zwei Studien): 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). Es ergibt sich aus einer Studie ein Vorteil der Inkretinmimetika im Hinblick auf Körpergewicht und die blutzuckersenkende Wirksamkeit bei allerdings deutlich häufiger auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen. o Vergleichende Monotherapiestudien für Sitagliptin bei Metformin Unverträglichkeit oder Kontraindikation fehlen. o Ebenso sind keine vergleichenden Studien für Sitagliptin in der oralen 3-fach Kombinationstherapie oder BOT verfügbar. o Andere Risiken unter Gliptinen: • Unerwartete Ereignisse und Therapieabbrüche: Im direkten Vergleich von Saxagliptin und Sitagliptin jeweils kombiniert mit Metformin werden gleich häufig auftretende schwerwiegende unerwartete Ereignisse und Abbruchraten berichtet. • Hypersensitivitätsreaktionen und Infektionen: 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. Stat. signifikante Zunahme von Infektionen unter Sitagliptin (RR 1,15, 95% CI 1,02 bis 1,31) (basierend auf einem Cochrane Review)
G-BA Beschluss (2010): ,,Anlage III – Übersicht der Verordnungsein-	• Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWIG im Jahr 2008. • Auf Basis dessen, Verordnungsausschluss der Glitazone: ,, *Der Unterausschuss „Arzneimittel" ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der*

schränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ **plus** ➢ **IQWIG Abschluss-bericht (2008/ Auftrag A05-05A):** Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	*Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Aus-schluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.“*
IQWIG Abschluss-bericht (2009/ Auftrag A05-05C): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 **Plus** **G-BA Beschluss (2009):** ,, Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 “	• **Nutzenbewertung der Glinide bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWIG im Jahr 2009:** o <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, <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:** o 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. o Aufgrund fehlendem Nutzenbeleg einer Behandlung mit Nateglinid oder Repaglinid ist diese Behandlung der mit Sulfonylharnstoffen und Metformin oder einer Behandlung mit Insulin therapierelevant unterlegen und damit als unzweckmäßig anzusehen o 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 o <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).
G-BA: Beschluss: Änderung der AM-RL in Anlage IV: ➢ Therapiehinweis zu Exenatide (Stand Juni 2008)	• **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*

➢ ➢ **plus** ➢ ➢ **IQWIG Bericht (Rapid Report):** Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide (Stand 2007)	*ist. unwirtschaftlich."* • **IQWIG Rapid Report:** o 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. o 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) o Als Schaden der Therapie mit Exenatide ist das Auftreten gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse belegt. o Ein Langzeitnutzen oder –schaden bzw. ein Fehlen des Langzeitnutzens oder –schaden ist nicht belegt und bleibt unklar.
G-BA: Beschluss: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand April 2008) **plus** **IQWIG Abschlussbericht:** Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand 2005)	• **G-BA Beschluss:** *„ Nach diesem Beschluss sind kurzwirksame Insulinanaloga nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind. In den tragenden Gründen zu diesem Beschluss hat der G-BA ausgeführt, in welchen medizinisch begründeten Einzelfällen Insulinanaloga ausnahmsweise weiterhin verordnet werden können."* • **IQWIG Bericht:** o Kurze Beobachtungsdauer der Studien (5,5 -12 Monate): Ein möglicher positiver Effekt von kurzwirksamen Insulinanaloga hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgekomplikationen oder der Gesamtsterblichkeit kann nicht belegt ermittelt werden (Langzeitnutzen). o Keine Unterschiede bzw. unzureichende Daten hinsichtlich Lebensqualität, Gewichtszunahme, hypoglykämischen, schwerwiegender, symptomatischer noch nächtlicher Hypoglykämien bei den untersuchten Therapieoptionen. • Tendenziell mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter AM-Nebenwirkungen bzw. scherwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-Glulisin und Insulin- Lispro als unter Humaninsulin.
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	• **G-BA Beschluss:** o *„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."* • **IWQIG Bericht:** o Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga ge-

März 2010) **plus** **IQWIG Bericht:** Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand 2009)	genüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander. o Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.
G-BA (DMP, Stand 2005): Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	• <u>Blutglukosesenkende Therapie:</u> o ,,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: - Glibenclamid (beim nicht übergewichtigen Patienten), - Metformin (beim übergewichtigen Patienten), - Human-Insulin.“ o ,, 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“. **Therapieziele*: 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.
G-BA: Tragende Gründe zum Beschluss zur Ände-	• G-BA -Beschluss: *‚Die Wirksamkeit von Exubera® ist mit der von subcutan injiziertem (s.c.) Normalinsulin vergleichbar. Allerdings verteuert Exubera® die*

rung der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6: Inhalierbares Insulin (Stand 2006)	*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".*
G-BA: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin (Stand April 2008)	• ,,*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."*
➢ **G-BA:** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin (Stand Dezember 2008)	• […],, *Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMEA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurückgezogen. 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."* ➢
➢ **IQWIG 2011:** Dossierbewertung Linagliptin ➢ ➢ ➢ ***Siehe auch:*** ➢ **G-BA 2012:** ➢ Zusammenfassende Dokumentation ➢ über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln	• Der pU bezieht sich in den dafür vorgesehenen Abschnitten des Dossiers auf eine andere als die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Daher gibt es insgesamt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA.

mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Linagliptin	
➢ **IQWiG 2011: Rapid Report (A05-07):** ➢ Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	➢ **Ziel:** ➢ Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von Maßnahmen mit der Intention zu einer langfristigen, „normnahen" Blutzuckereinstellung im Vergleich zu einer Maßnahme mit einer weniger intensiven (oder keinen) Intention zur Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. ➢ ➢ **Fazit** ➢ Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist für keinen der hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ein Nutzen bzw. Schaden einer „normnahen" Blutzuckersenkung belegt, d. h. weder für die Gesamtmortalität noch für Folgekomplikationen des Diabetes mellitus (tödliche oder nicht-tödliche Myokardinfarkte, tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen oder Erblindung) und auch nicht für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein belegter Nutzen bzw. Schaden hinsichtlich therapieassoziierter Faktoren (schwere Hypoglykämien oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) liegt ebenfalls nicht vor. Auch ein vorteilhafter bzw. nachteiliger Effekt auf Surrogate wie Vorstufen der Erblindung oder Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz ist nicht nachgewiesen. ➢ ➢ Allerdings bestehen Hinweise auf einen Schaden durch vermehrte schwere Hypoglykämien und vermehrte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unabhängig von Hypoglykämien. Dem steht ein Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Vermeidung nicht-tödlicher Herzinfarkte gegenüber. ➢
Cochrane Reviews	
Richter et al. (2008/2009) DPP-4 Inhibitoren (alleine oder in Kombination) vs. Placebo, hypoglykämische Mittel (alleine oder in Kombination)	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs. • Es wurden 25 RCTs von guter Qualität eingeschlossen mit totalen N= 12.864 (gewertet nach den normalen Kriterien wie Randomisierung, Verblindung, etc.) Vergleich (Behandlung von mind. 12 Wochen mit DPP-4 Inhibitoren; Range: 12-52 Wochen): • 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 **Endpunkte**: • Primäre Endpunkte: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert); Nebenwirkungen; gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sekundäre Endpunkte: Körpergewicht, [nicht untersuchte Endpunkte bzw. limitierte Daten: ß-Zellenfunktion; Mortalität (Gesamtmortalität; Diabetes bezogene Mortalität); Morbidität (Gesamtmorbidität, Diabetes und kardiovaskuläre Morbidität); Kosten]

	Hauptergebnisse: • HbA1c-Wert (Veränderung Ausgangswert - Wert am Ende der Studie) o Sitagliptin (6 RCTs) oder Vildagliptin (6 RCTs) **versus** Placebo: Unter Berücksichtigung aller Studien, zeigte sich eine **hohe Heterogenität** (I^2= 65% und 95%) aufgrund japanischer Studien. Nach Ausschluß dieser Studien lag I^2 auf 25%. Stat. signifikanter **Vorteil von Sitagliptin und Vildagliptin** (Ø- Difference: -0.7 (95%: -0.8, -0.6); p<0.00001 / -0.6 (95%KI: -0.07,-0.05); p<0.00001). - Bei separater Betrachtung von 12 Wochen und 52 Wochen bleiben die DPP-4 Inhibitoren im Vergleich zu Placebo stat. signifikant im Vorteil. o Sitagliptin (2 RCTs) oder Vildagliptin (3 RCTs) **versus** Monotherapie mit anderen Antidiabetika: Stat. signifikanter **Unterschied zum Nachteil von Sitagliptin und Vildagliptin** [Ø-Differenz: 0.33 (95%KI: 0.18-0.48; p= 0.000020) / 0.30 (95%KI: 0.14-0.46; p<0.00001)]. o Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika **versus** andere Kombinationen der Antidiabetika: **Nur Sitagliptin** zeigt einen stat. signifikanten **Vorteil** (Ø-Differenz: -0.40; 95%KI: -0.47;-0.33; p<0.00001); **Vildagliptin** zeigt **keinen stat. signifikant unterschiedlichen Effekt** gegenüber anderen Antidiabetika Kombinationen. • Nebenwirkungen: 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.** • Gewicht: o Sitagliptin oder Vildagliptin **versus** Placebo: **Signifikante Gewichtsreduktion unter Placebo** gegenüber Sitagliptin und Vildagliptin (Ø - Difference: 0.7 kg; 95%KI: 0.3-1.1; p= 0.0002 / 0.8 kg; 95%KI: 0.2-1.3; p=0.009). o Sitagliptin (3 RCTS) oder Vildagliptin (1 RCT) **versus** Antidiabetika (Monotherapie): 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). Kommentar der Autoren: • 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.
Sáenz et al. (2005)	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs zwischen 1966 - 2003

Metformin Monotherapie vs. Placebo, Sulfonylharn-stoffe, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, Thiazolidindione Meglitinide nicht-medikamentöse Interventionen, anderen oralen Antidiabetika, Insulin	• 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.) Interventionen: • Metformin Monotherapie vs. Placebo • Metformin Monotherapie vs. Sulfonylharnstoff • Metformin Monotherapie vs. Thiazolidindion • 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 **Endpunkte**: • Primäre Endpunkte: Mortalität und Morbidität (Diabetes bezogene Morbidität, Diabetes bezogene Mortalität, Gesamtmortalität) • Sekundäre Endpunkte: Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere vaskuläre Erkrankungen, mikrovaskuläre Komplikationen, Gewicht, HbA1c Wert, Lebensqualität, Lipidwerte, Insulinlevel, C-Peptide, Blutdruck, **Mikroalbuminurie**, **glomeruläre Filtrationsrate, renaler Plasmafluss**, Nebenwirkungen **Hauptergebnisse:** • Primäre Endpunkte: Mortaliät/Morbidität (basierend auf 5 Studien): o Metformin-Monotherapie vs. Sulfonylharnstoffe oder Insulin (basiert auf der UKPDS Studie): **Metformin** zeigte einen **stat. signifikanten Vorteil** gegenüber Sulfonylharnstoffen 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. o Metformin-Monotherapie vs. Konventionelle Therapie (basiert auf der UKPDS Studie): **Metformin** zeigte einen **stat. 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**. o 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: o Metformin-Monotherapie vs. Sulfonylharnstoffe: **Stat. signifikante Unterschiede zugunsten Metformin** hinsichtlich des HbA1c (SMD: -0.14; 95%KI: -028;0.01; p=0.041; I^2=50%); FPG (SMD: -0.16; 95%KI: -0,27,-0.05; p=0.0049; I^2= 29%); Gewicht (SMD: -0.45; 95%KI: -0.80,-0.10; p=0.012; I^2= 90%); LDL Cholesterin (SMD: -0.29; 95%KI: -0.52,-0,07; p= 0.011; I^2= 47%)); Triglyzeride (SMD: -0.22; 95%KI: -0.43,-0.02;p=0.034; I^2= 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** d**oppelblinde Studien** berücksichtigt wurden (Subanalyse). o Metformin-Monotherapie vs. Placebo: **Statistisch signifikante Vorteile unter Metformin** in HbA1c und FPG (SMD: -0.97; 95%KI: -1.27,-0.89; p<.00001; I^2= 81% / -0.87; 95%KI: -1.13—0.61; p<0.00001; I^2= 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. o Metformin Monotherapie vs. Diät: **Statistisch signifikante Vorteile unter Metformin** hinsichtlich des HbA1c (SMD: -1.06; 95%KI: -1.89, -0.22; p= 0.031; I^2= 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). o 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**. o Metformin Monotherapie vs. Insulin: **Stat. signifikante Vorteile unter Metformin** hinsichtlich dem Köpergewicht (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.** - Nebenwirkungen: **Keine Studie berichtete Nebenwirkungen**. o Metformin Monotherapie vs. Meglitinide: **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.** - 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.** o Metformin Monotherapie vs. Alpha-Glukosidase Inhibitoren: **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**. - Nebenwirkungen: Unter **Alpha-Glukosidase Inhibitoren traten stat. signifikant mehr Unterleibsbeschwerden** auf (27 vs. 7; p= 0.04). Kommentar der Autoren: • Lebensqualität (mit validen Messinstrumenten) wurde in den Studien nicht getestet. • Teils hohe Heterogenität. • Einschränkungen einiger Studien hinsichtlich Anzahl, Dauer und Patienten.
Goudswaard et al. (2009) Insulin vs. Metformin, Sulfonylharnstoffe	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs. • Es wurden 20 RCTs von allgemein niedriger methodologischer Qualität eingeschlossen (gewertet nach den normalen Kriterien wie Randomisierung, Verblindung, etc.) Interventionen: Insulin Monotherapie (1) einmal, 2) zweimal oder 3) mehrmals täglich vs. Kombinationstherapie Insulin mit anderen oralen Antidiabetika (*hier*: Sulfonylharnstoffe oder Metformin oder Kombination der beiden) Endpunkte: o Primäre Endpunkte: Diabetes bezogene Morbidität, HbAc1-Wert o Sekundäre Endpunkte: Lebensqualität, Hypoglykämierate, Patientenzufriedenheit, Insulinmenge (für gute glykämische Kontrolle), Nebenwirkungen Zeitpunkte der Endpunkt-Messung: • Kurzzeit: 2-6 Monate • Mittelfristig: 6-12 Monate • Langzeit: 12 Monate **Hauptergebnisse** *(Hinweis: keine Aussagen zur Diabetes bezogenen Morbidität)* Primäre Endpunkte: • HbA1c-Wert:

	o **Keine stat. signifikanten Vorteile von Insulin Monotherapie** (zwei oder mehr Injektionen) gegenüber einer Kombination 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. o **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). o **Eine Insulin plus OAD Therapie zeigte einen stat. signifikanten Vorteil** (WMD: 0.3; 95%KI: 0.0-0.6; p=0.03; I^2= 16,3%) **gegenüber der Insulin Monotherapie,** wenn Insulin einmal täglich gegeben wird (WMD: 0.4% (95%KI: 0.1-0.8); p=0.03). o Eine 2x tägliche Gabe von Insulin (Monotherapie) war nur stat. signifikant im Vorteil verglichen mit einer Kombination aus Insulin und OAD, wenn das Insulin morgendlich als Einzeldosierung gegeben wird (WMD: 0.4% (95%KI: 0.1-0.8); p=0.03). Sekundäre Endpunkte: • Lebensqualität (basierend auf 4 Studien): **Keine stat. signifikanten Unterschiede** zwischen **Insulin Monotherapie und Insulin plus OAD**. • Hypoglykämie: 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**. • Insulinmenge: **Insulin plus OAD** zeigte eine **relative Reduktion von 43%** hinsichtlich des täglichen Insulin Bedarfs **gegenüber der Insulin Monotherapie**. • Gewicht (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. (*Hinweis: Aufgrund einer hohen Heterogenität zwischen den meisten Studien, war eine gepoolte Analyse nur in drei Subgruppen möglich).* Kommentar FBMed: • 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.

Van de Laar et al. (2009) Alpha-Glukosidase-Inhibitoren vs. Placebo; Sulfonylharnstoffe Thiazolidindione; Meglitinide; Biguanide; Insulin; jede andere pharmakologische Intervention; Konventionelle Therapie	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2003. Es wurden 41 Studien (N=8130 Patienten) eingeschlossen (gewertet nach den üblichen Parametern: Randomisierung, Verblindung,…etc.) • 5 Studien waren von guter Qualität (Grad A), 5 Studien von moderater Qualität (Grad B) und der Rest von mangelhafter Qualität (Grad C) Interventionen: Monotherapie mit Alpha-Glukosidase Inhibitoren (Acarbose, Miglitol, Voglibose, Emiglitate) **versus** anderer Therapien: Placebo; Sulfonylharnstoffe (z.B.: Glibenclamid); Thiazolidindione (z.B.: Pioglitazon); Meglitinide (z.B.: Nateglinid); Biguanide (z.B.: Metformin); Insulin; jede andere pharmakologische Intervention; Konventionelle Therapie (z.B. Diät) Endpunkte: • 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 **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)* • Mortalität, Morbidität und Lebensqualität: → Nur wenige Daten zu Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. • Glykosoliertes Hämoglobin: o 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. o Acarbose vs. Sulfonylharnstoff: **Keine stat. signifikanten Unterschiede**. → In Studien mit einer Beobachtungsdauer von > 24 Monaten wurde eine durchschnittliche Reduktion des glykosyliertem Hämoglobin von -0.5% gezeigt. → 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 glykosoliertem 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. • Nüchtern- und postprandialer Insulinwert: o 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. signi-**

	fikanten Effekt (postprandialer Insulinwert: -2.4 mmol/L (95%KI: -3.0 ;-1.8; basierend auf einer Studie). o Acarbose vs. Sulfonylharnstoff: **Acarbose zeigte einen stat. signifikanten Vorteil** hinsichtlich des Nüchterninsulinwertes (basiered 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: o 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**. o Acarbose vs. Sulfonylharnstoff: **Keine stat. signifikanten Unterschiede**. • Nebenwirkungen: o Gegen Placebo: **Stat. signifikant mehr Nebenwirkungen unter Acarbose** (OR: 3.4 (oder RR: 1.4); 95%KI: 3.4 -4.4 basierend auf 23) und **Miglitol** (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). o Acarbose vs. Sulfonylharnstoff**: Stat. signifikant mehr Nebenwirkungen unter Acarbose** (OR: 4.0; 95%KI: 2.0 - 7.8; basierend auf 7 Studien). Kommentar der Autoren: • 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	
Van de Laar et al. (2005) Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo. Sufonyl-	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2003 nach RCTs mit Alpha-Glukosidase Inhibitor Monotherapie (hier mit Acarbose, Miglitol, Voglibose). • Es wurden 41 RCTs eingeschlossen. Alle bis auf drei Studien waren von adäquater Qualität (LoE: A/B). Vergleich: Jede andere Intervention Endpunkte: Mortalität, Morbidität, glykämische Kontrolle, Insulinlevel, Plasmalipide, Gewicht, Nebenwirkungen **Hauptergebnisse:** • Mortalität und Morbidität (basierend auf drei Studien): **Keine stat. signifikanten Unterschiede** zwischen einer Alpha-Glukosidase Inhibitor Monotherapie und Kontrolle.

harnstoff	• Glykämische Kontrolle *(Hinweis: nur Daten zu Acarbose):* • Alpha-Glukosidase-Inhibitoren vs. Placebo: 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). • Acarbose vs. Sulfonylharnstoffen: Nicht stat. signifikante Vorteile unter **Sulfonylharnstoffe** (0.38%). • FBG/ Nüchterninsulin/postprandialer Insulinwert/postprandialer Blutglukosewert: • Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo: **Acarbose** zeigte **einen stat. signifikanten Vorteil** hinsichtlich des postprandialen **Insulinwertes** (40.8 mmol/l; 95% KI 21.0 –50.6); **Miglitol und Voglibose zeigten einen stat. signifikanten Vorteil** hinsichtlich des **FBG** (Miglitol: 0.52 mmol/l (2 Studien; 95% KI: 0.16–0.88 / Voglibose: 0.60 mmol/l (1 Studie; 95% KI 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). - Bei einer Acarbose Dosierung von mehr als 50 mg (3x täglich), wurden keine stat. signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der glykämischen Kontrolle berichtet. • Acarbose vs. Sulfonylharnstoffe: **Stat. Signifikanter Vorteil unter Acarbose gegenüber Sulfonylharnstoffe,** hinsichtlich des N**üchterninsulinwertes** (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)). • Gewicht: • Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo: 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.** • Acarbose vs. Sulfonylharnstoffe: **Keine stat. signifikanten Unterschiede**. • Nebenwirkungen: • Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo: **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). • Acarbose vs. Sulfonylharnstoffe: **Stat. Signifikant mehr** Nebenwirkungen unter **Acarbose** (OR: 3.95; 95%KI: 2.00-7.80). Kommentar der Autoren: • Siehe Kommentar Cochrane Review: van de Laar (2006).
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2007)	➢ Systematische Literaturrecherche zwischen 1966-2006 nach primär Studien und system. Reviews *(→auch Beobachtungsstudien)* o Es wurden 28 systematische Reviews und 216 primäre Literaturquellen eingeschlossen. ➢ ➢ **Ergebnisse:** ▪ Klinisch relevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität *(Hinweis: Keine ausreichende Datenlage zu diesen Endpunkten.)* ▪ Weitere Endpunkte:

Alle oralen Antidiabtika	• HbAc1: 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.** ➢ • Gewicht: 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 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: **Thiazolidindione** 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 Nephrophatie 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 Sulfonyhlharnstoffen (Absolute Risikodifferenz: 2%).** Das **Risiko** war **höher** unter einer **Kombinationstherapie mit Sulfonyhlharnstoffen,** wenn verglichen wurde gegen eine Metformin oder Sulfonyhlharnstoff 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 Sulfonyhlharnstoffen (bzw. anderen oralen Antidiabetika). ➢ ➢ Kommentar FBMed: • Zusätzliche Berücksichtigung von Beobachtungsstudien • Teilweise basieren die Ergebnisse auf indirekten Vergleichen.
Bennett et al. (2011)	➢ **Update des systematischen Reviews von der Agency for Healthcare Research and Quality (2007)** ➢ ➢ Systematische Literaturrecherche bis Dezember 2010. Es wurden seit dem vorherigen systematischen Review noch 2 RCTs und 39 weitere Studien (z.B. Beobachtungsstudien) eingeschlossen. ➢ ➢ **Zwei zusätzlichen RCTs:** • ADOPT Studie: Doppelblinde Studie mit N= 4360 Patienten (mediane Studiendauer: 4 Jahre); Vergleich: Metformin, Rosiglitazon oder Glyburid. o Primärer Endpunkt: Zeit bis zum Versagen der Monotherapie o Ergebnisse: Es wurden **in allen drei Gruppen vergleichbare Ereignisraten hinsichtlich der Gesamtmortalität, kardiovaskulären Mortalität/Morbidität und Schlaganfällen berichtet.** • RECORD Studie: Vergleich Kombinationstherapie Rosiglitazon plus Metformin bzw. Rosiglitazon plus Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin plus Sulfonyhlharnstoff. o Primärer Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität (einzige Studie mit diesem primären Endpunkt). o Ergebnisse: **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). ➢ Allgemein: • Ergebnisse dieses Updates mit neu eingeschlossenen Studien bestätigt die Ergebnisse des systemtischen Reviews von 2007 *(siehe: AHRQ.2007).* • Keine ausreichenden Langzeitdaten zu klinisch relevanten Endpunkten wie Mortalität und Morbidität. ➢ ➢

	➢ Kommentar der Autoren: o Viele Studien hatten einen kleinen Stichprobenumfang und waren von kurzer Dauer.
Monami et al. (2009) DPP-4 Inhibitoren vs. andere aktive Vergleichs-therapien	➢ Systemtische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008 (publiziert/nicht publiziert) zu Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 ➢ ➢ Vergleich: DPP-4 Inhibitoren vs. Placebo oder einer anderen aktiven Vergleichstherapie (andere orale Antidiabetika und/oder Insulin (Behandlungsdauer > 12 Wochen) ➢ ➢ Endpunkte: HbA1c Wert, Hypoglykämien, andere Nebenwirkungen ➢ ➢ **Ergebnisse *(Hinweis: zu Saxagliptin nur Phase II Studien vorhanden):*** • HbA1c Wert: Sitagliptin und Vildagliptin zeigten eine **stat. signifikante Reduktion des HbAc1 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. ➢ • 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**. ➢ • 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 hypoglykämischesRisiko** (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.** ➢ • Andere Nebenwirkungen: DPP-4-Inhibitoren zeigten **kein stat. signifikant erhöhtes Gesamtrisiko** auf andere Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit Placebo oder Thiazolidindion. ➢ 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. - **Stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Entzündungen im Nasenrachenraum unter Sitagliptin** (keine Signifikanzangabe), **nicht aber unter Vildagliptin.**
Belsey et al. (2008)	➢ Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs zu Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 die eine zusätzliche Sulfonylharnstoff-Therapie bekamen. • 6 RCTs eingeschlossen mit N=1363 Patienten ➢ ➢ Voraussetzung dieser Studie: Unzureichende Blutzuckerkontrolle nach einer max. Behandlung mit Metformin ➢ ➢ Endpunkte: HbA1c-Wert, FPG, Hypoglykämierate, Gewichtszunahme ➢ ➢ Studiendauer: ≥16 Wochen ➢ ➢ ➢ ➢ **Ergebnisse:** • HbA1c / FPG: Es zeigte sich ein **durschnittlicher 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 %.** ➢ • Hypoglykämie: 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)]. ➢ • Gewichtszunahme: 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.** ➢ ➢ ➢ Kommentar Autoren: • Vorbehandlung mit Metformin war zwischen den Studien und 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 außer Metformin gegeben wird. • Ergebnisse in dem Review waren nicht immer die primären Endpunkte der Studien.
Monami et al. (2008) Alle orale Antidiabetika	➢ Systematische Literatursuche bis 2007 nach RCTs verschiedener oraler Antidiabetika im Vergleich zu Placebo oder einer anderen aktiven Substanz in Kombination mit Metformin ➢ ➢ Voraussetzung: Therapieversagen einer vorherigen oralen hypoglykämischen Therapie • Es wurde insgesamt 27 RCTs eingeschlossen. 16 Placebo-kontrollierte Studien und 11 Studien die zwei aktive Vergleichstherapien verglichen. ➢ ➢ Vergleichstherapien: Sulfonylharnstoffe (5 Studien), Alpha-Glukosidase Inhibitoren (N= 5 Studien), Thiazolidione (N= 3 Studien), Glinide (N= 2 Studien), GLP-1 Agonisten (N= 1 Studie) ➢ ➢ Endpunkt: HbA1c-Wert ➢ ➢ **Ergebnisse:** • Placebo-kontrollierte Studien verschiedener oralen Antidiabetika plus Metformin: **Reduktion des HbA1c Wertes** lag bei **0.85** (0.78-0.94) unter **Sulfonylharnstoff**; **0.42** (0.40-0.44) unter **Thiazolidione** und bei **0.61** (0.55-0.67%) unter **Alpha-Glukosidase Inhibitoren (kombinierte Analyse)**. o Nach **Anpassung des Ausgangs-HbA1c-Wertes,** war die **Reduktion stat. signifikant größer unter den Sulfonylharnstoffen als unter den Thiazilidinedionen** (p<0.005). Dennoch zeigten sich **keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Sulfonylharnstoffen und den Alpha-Glukosidase Inbitoren bzw. zwischen den Alpha-Glukosidase Inhibitoren und den Thiazolidionen.** o Stat. Analyse zu GLP-1 nicht möglich (Nur eine Studie vorhanden). ➢ o Separate Analyse zu Patienten mit Metformin Monotherapieversagen: Therapieeffekt von **Sulfonylharnstoffen** (-0.54; 95%KI: -0.51;-0.59) **nicht stat. signifikant unterschiedlich zu Alpha-Glukosidase Inhibi-**

	toren (-0.61; 95%KI: -0.55;-0.67). Die anderen Therapien konnten nicht stat. analysiert werden. • Studien zum Vergleich zwei aktiver vergleichstherapien: **Sulfonylharnstoffe** zeigten eine **stat. signifikante Überlegenheit** (p<0.005) **gegenüber Thiazilidinedione** hinsichtlich der Reduktion des **HbA1c-Wertes** mit einem Unterschied von **0.17%** (0.16; 0.18; kombinierte Analyse). Es wurden **keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Sulfonylharnstoffen und Insulin** hinsichtlich einer Reduktion des HbA1c-Wertes berichtet. o 6 Studien bei Patienten mit Metformin Monotherapie Versagen: **Sulfonylharnstoffe** zeigten **eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich des HbA1c-Wertes als Thiazilidinedione** (0.24%; 95%KI: 0.23-0.25; p<0.001). ➢ ➢ Kommentare der Autoren: • Beschränkte Anzahl an RCTs zu einem Therapievesagen mit Metformin. • Unterschied in: HbA1c-Wert zu Beginn und Krankheitsdauer.
Phung et al. (2010) Alle oralen Antidiabetika	➢ 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. ▪ Es wurden 27 RCTs eingeschlossen (N= 11198 Patienten) ➢ ➢ **Ergebnisse:** o **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.** o Baseline HbA1c Wert < 8%: Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidinedion und DPP-4 Inhibitoren. o Baseline HbA1c Wert > 8%: Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. o Dauer 12-14 Wochen: Größere Reduktion mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidindion und DPP-4-Inhibitoren. o Dauer > 24 Wochen: Größere Reduktion verbunden mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidindion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. o **Thiazolidindion, 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 / Thiazolidindion: 2.98 Kg; CrI: 0.98-3.17). o **GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und DPP-4 Inhibitoren waren mit einem Gewichtsverlust oder einem neutralen Effekt assoziiert**. o **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). **Thiazolidindione, GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase-Inhibitoren, und DPP-4 Inhibitoren waren nicht mit einem erhöhten Risiko auf Hypoglykämien assoziiert, wenn verglichen wird mit Placebo**.

Gangij et al. (2007) Glyburid vs. anderes Sekretagogum oder Insulin	➢ Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche zwischen 1966-2005 nach RCTs • Es wurden 21 Studien eingeschlossen. ➢ ➢ Vergleich: Glyburid (= Synonym für Glibenclamid) Monotherapie vs. Monotherapie mit einem anderen Sekretagogum oder Insulin ➢ ➢ Endpunkte: Hypoglykämierate, glykämische Kontrolle (*hier: Alle Studien nur im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen*), kardiovaskuläre Ereignisse, Körpergewicht, Mortalität ➢ ➢ **Ergebnisse:** • Glyburid vs. ein anderes Sekretagogum /Sulfonylharnstoffe: 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; I^2= 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 wurde. • Glyburid vs. Insulin: **Kein stat. signifikanter Unterschied** hinsichtlich dem **Hypoglykämierisiko**; **Insulin verbunden** mit **Gewichtszunahme** (2.28 kg). ➢ ➢ ➢ Kommentar der Autoren: • 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.
van Avendonk et al. (2009) Insulintherapie mit/vs. andere orale Antidiabetika	➢ Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2000 und 2008 nach einer Insulintherapie mit oder ohne einer Kombinationstherapie mit anderen oralen Antidiabetika (*Hinweis: keine Metaanalyse zu den identifizierten Studien*) • Es wurden 78 RCTs identifiziert. • ➢ Endpunkte: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert), Nebenwirkungen ➢ ➢ **Ergebnisse:** • **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 (ein-

	mal 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**. ➢ ➢ Kommentar der Autoren: • Keine der Studien testete auf Langzeiteffekte wie z.B. mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen. • Lebensqualität wurde in kaum einer Studie als Endpunkt berichtet.
Mukai et al. (2007) Sulfonylharnstoff vs. Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff plus Biguanid-Derivat oder Alpha-Glukosidase Inhibitor oder Thiazolidindion	➢ Metaanalyse basierend auf einer systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 1966 und 2004 ➢ ➢ Vergleich: Sulfonylharnstoff-Monotherapie vs. ➢ 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) ➢ ➢ Endpunkte: HbA1c (primär) und Gesamtcholesterin, Triglyzeride, HDL-C, LDL-C, Gewicht (sekundär), Nebenwirkungen (Hypoglykämierate, Durchfall, Ödeme, Leberschäden) ➢ ➢ **Ergebnisse:** • HbA1c: Die **Kombinationstherapie** Sulfonylharnstoff plus den anderen Vergleichstherapien zeigte einen **stat. signifikanten Vorteil** gegenüber der Sulfonylharnstoff-**Monotherapie** (p<0.00001). ➢ • Körpergewicht: **Die Sulfonylharnstoff-Monotherapie zeigte ein stat. signifikante Gewichtsabnahme** gegenüber einer Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff plus Metformin und Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion (p= 0.01; p<0.00001). ➢ • Gesamtcholesterin: Keine stat. signifikanten Ergebnisse bzw. ausreichenden Daten. ➢ • Triglyzeride: Die **Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion zeigte eine stat. signifikante Reduktion** gegenüber einer Sulfonylharnstoff Monotherapie. Gegenüber den anderen Kombinationstherapien konnte aufgrund unzureichender Datenlage nicht getestet werden. ➢ • HDL-C & LDL-C: Die **Sulfonylharnstoff-Monotherapie zeigte eine stat. signifikante Abnahme hinsichtlich des HDL-C** gegenüber der Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion (p=0.00001). Zu LDL-C wurden keine stat. signifikanten Ergebnisse identifiziert. ➢ • Durchfall: **Stat. signifikant mehr Durchfälle unter Sulfonylharnstoff plus Alpha-Glukosidase Inhibitoren** gegenüber einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie (p= 0.01).

	➢ • Nebenwirkungen: o **Hypoglykämien: Stat. signifikant erhöhtes Risiko** unter **Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion** gegenüber Sulfonylharnstoff Monotherapie (p= 0.00001). o **Ödeme: Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion** gegenüber Sulfonylharnstoff-Monotherapie (p= 0.00001).
Karasik et al. (2008)	➢ Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2005-2007 (sowohl Phase II als auch Phase III Studien) ➢ ➢ Ergebnisse (*Studienergebnisse einzeln wiedergegeben):* • 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: ß-Zellenfunktion**).
Johnson et al. (2009)	➢ Systematische Literaturrecherche zwischen 2005 bis 2007 nach Studien zu Vildagliptin • Es wurden neun (doppel-blinde, multizentrische, parallel-Gruppen) RCTs eingeschlossen (2 Studien waren dose-finding-Studien und 5 Studien waren Kombinationstherapie-Studien). ➢ ➢ Endpunkt: Veränderung des HbA1c-Wertes (Ausgangswert vs. Wert am Ende der Studie) ➢ ➢ Ergebnisse: 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. ➢ ➢ Kommentar der Autoren: • Unterschiede in den Dosierungen . • In den meisten Studien kurze Studiendauer (24- Wochen). • Studienqualität zeigt teilweise Mängel (z.B.: keine Beschreibung der Randomisierung). ➢
Frederich et al. (2010)	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; auftitiertes Glyburid N= 267) Endpunkt: Risiko auf kardiovaskuläre Ereignisse ('experienced' vs. 'investigator reported') Ergebnisse: • 'Experienced': 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%)]. • 'Investor reported': **Unter Saxagliptin stat. signifikant seltener** (kombiniert: kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) (Saxagliptin (N= 3356): 23/41 (0.7%) vs. Vergleichtherapien (N= 1251): 18/41 (1.8%); Cox RR: 0.44; 95%KI: 0.24-0.82). ▪ Verblindete retrospektive 'bestätigte Ereignisse': 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)].
Boussageon et al. (2012)	Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 Vergleich: Metformin vs. Diät allein, vs. Placebo, vs. Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie Endpunkte: • Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität • Sekundäre Endpunkte: Myokardinfarkte, Schlaganfälle, kongestives Herzversagen, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovaskuläre Komplikationen Ergebnisse (basierend auf 13 Studien mit N= 13,110 Patienten): • Allgemein: 9.560 Patienten bekamen Metformin; 3.550 Patienten bekamen eine konventionelle Behandlung oder Placebo. • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter einer Metformintherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortaliät • Hinsichtlich der sekundären Endpunkte, zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin. • *Hinweis: Für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität lag eine stat. signifikante Heterogenität vor, wenn die UKPDS Studien eingeschlossen wurden (I^2 = 41% und 59%). Nach Ausschluss dieser Studie zeigte sich auch weiterhin keine Signifikanz.* Kommentare der Autoren und FBMed: • Wenige Studien in der Metaanalyse • Allgemein wenige Ereignisse
Deacon et al. (2012)	Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 Vergleich: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren als Add-on zu einer Metformintherapie (Studiendauer: 16-30 Wochen) Endpunkte: HbA1c; Gewicht, Nebenwirkungen Ergebnisse (basierend auf 21 Studien): • Allgemein: 7 Studien mit kurzwirksamen GLP-1 Agonisten; 7 Studien mit langwirksamen GLP-1 Agonisten; 14 Studien mit DPP-4 Inhibitoren

	• In allen Studien zeigte sich eine Reduktion hinsichtlich des HbA1c-Wertes. Diese Reduktion war stat. signifikant größer unter einer Therapie mit langwirksamen GLP-1 Agonisten, im Vergleich zu den anderen beiden Behandlungsgruppen (beide <0.001). • Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Exenatide BID und DPP-4 Inhibitoren. • Der Nüchtern-Glukose-Wert reduzierte sich stat. signifikant mehr in allen Studiengruppen bei denen eine Therapie mit Liraglutid oder Exenatide gegeben wurde, wenn verglichen wurde mit einer Exenatide BID oder DPP-4 Inhibitor-Gabe (beide <0.001). • Hinsichtlich des Körpergewichtes, zeigte sich eine vergleichbare Reduktion unter den beiden GLP-1 Agonisten Behandlungsgruppen; bei gleichzeitig keiner Gewichtszunahme unter einer DPP4-Gabe. • Nebenwirkungen traten, bis auf vermehrte Ereignisse von Übelkeit und Erbrechen unter GLP-1 Agonisten, selten auf. <u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u> • Keine detaillierte Evaluation der Nebenwirkungen, da diese nicht standardisiert in den Studien erfasst wurden. • Keine einheitliche Erhebung und daher unzureichende Information zu anderen Endpunkten wie: Blutdruck, Lipidwerte etc.
Goossen et al. (2012)	Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche <u>Population</u>: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 <u>Vergleich</u>: DPP-4 Inhibitoren vs. Placebo, vs. Gliptin, vs. anderes Antidiabetikum <u>Endpunkte</u>: Hypoglykämien, Nebenwirkungen <u>Ergebnisse (basierend auf 67 RCTs; davon 4 Studien zu Alogliptin, 8 Studien zu Linagliptin, 8 Studien zu Saxagliptin, 20 Studien zu Sitagliptin und 27 Studien zu Vildagliptin):</u> • Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Infektionen unter einer Gliptintherapie im Vergleich zu Placebo bzw. einem anderen Antidiabetikum. • Asthenie (RR 1.57; 1.09, 2.27) und kardio- (RR 1.37; 1.00, 1.89) -bzw. vaskuläre Erkrankungen (RR 1.74; 1.05, 2.86) traten vermehrt unter DPP-4 Inhibitoren auf, im Vergleich zu Linagliptin. • Kein erhöhtes Risiko unter DPP-4 Inhibitoren hinsichtlich Hypoglykämien, wenn verglichen wird gegen Placebo bzw. stat. signifikant geringeres Risiko unter DPP-4 Inhibitoren gegenüber Sulfonylharnstoffen (RR: 0.20; 0.17-0.24). Das Risiko auf eine Hypoglykämie unter DPP-4 Inhibitoren war insgesamt niedrig, solang diese nicht mit Sulfonylharnstoffen bzw. einer Insulintherapie kombiniert wurden. Bei einer Kombination aus Sitagliptin oder Linagliptin mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin, zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Hypoglykämierisiko, wenn verglichen wird gegenüber Placebo (RR 1.86; 1.46-2.37). <u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u> • Es wurden publizierte, gepoolte Daten genutzt. • Allgemein wenige Ereignisse in den Studien. • Nebenwirkungen wurden anhand des Organsystems klassifiziert (nicht individuell).

Hemmingsen et al. (2012)	Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 Vergleich: Metformin und Insulin vs. Insulin alleine (mit oder ohne Placebo) Endpunkte: • Primärere Endpunkte: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität • Sekundäre Endpunkte: Makrovaskuläre und mikrovaskuläre Erkrankungen gemessen als Kombinationsendpunkt und als Einzelendpunkte (nicht tödliche Myokardinfarkte, nicht tödliche Schlaganfälle, abdominale Aorta Aneurysmen, Amputation der unteren Extremitäten, kardiale und periphere Revaskulation, Bestätigung und Progression einer Nephrophathie, Nierenerkrankung (Endstadium), Bestätigung und Progression einer Retinopathie, oder Fotokoagulation der Netzhaut); Nebenwirkungen, Krebs, Lebensqualität, Kosten der Intervention, Insulin Dosis, glykämische Kontrolle, Gewicht und Blutdruck Ergebnisse (basierend auf 23 Studien mit N= 2117 Patienten): • Keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin und Insulin vs. Insulin alleine hinsichtlich der Gesamtmortalität oder kardiovaskulären Mortalität. • Es zeigten sich stat. signifikant mehr schwere Hypoglykämien unter einer Metformin und Insulin Therapie, wenn verglichen wird gegen Insulin alleine (2.83; 1.17-6.86). • Eine Kombination aus Metformin und Insulin führte zu einer stat. signifikanten Reduktion des HbA1c Wertes (−0.60%, 95% KI: −0.89; −0.31, p<0.001), Gewichtszunahme (−1.27, 95% KI:−2.07;−0.47, p=0.002) und einer Insulin Dosisreduktion (18.65 U/Tag, 95% KI: −22.70; −14.60,P<0.001), wenn verglichen wurde gegen Insulin alleine; bei jedoch hoher Heterogenität zwischen den Studien. Kommentare der Autoren und FBMed: • Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungspotential. • Hohe Heterogenität zwischen den Studien. • Wenige Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten. • Studien teilweise von kurzer Dauer. • Metabolische Wirksamkeit meist der primäre Endpunkt in den Studien.
Karagiannis et al. (2012)	Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche Population: Erwachsene mit Diabetes Mellitus Typ 2 Vergleich: DPP-4 Inhibitoren vs. Metformin-Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM Endpunkte: • Primäre Endpunkt: Veränderung des HbA1c- Wertes • Sekundäre Endpunkte: Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von <7% erreichen; Körpergewicht, Abbruchrate aufgrund jeglichen Nebenwirkungen; Auftreten von ernsten Nebenwirkungen; Gesamtmortalität, Hypoglykämien, Nasopharyngitis , Harnwegsinfektionen, obere Atemwegsinfektionen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle

	Ergebnisse (basierend auf 19 Studien mit N= 7136 Patienten): • HbA1c: Verglichen mit Metformin als Monotherapie, zeigte sich einer stat. signifikant geringere Abnahme des HbA1c-Wertes (WMD:0.20, 95% KI; 0.08- 0.32) und des Körpergewichtes (1.5, 0.9 - 2.11) unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie. • Als Zweitlinientherapie, zeigte sich eine Unterlegenheit der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den GLP-1 Agonisten (0.49, 0.31-0.67) und eine Vergleichbarkeit gegenüber Pioglitazon (0.09, −0.07 - 0.24) Es zeigten sich keine Vorteile der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den Sulfonylharnstoffen hinsichtlich dem Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7%; jedoch im Bezug auf das Körpergewicht sowohl gegenüber Sulfonylharnstoffen (WMD: −1.92, −2.34; −1.49) als auch Pioglitazon (−2.96, −4.13; −1.78), nicht aber gegenüber GLP-1 Agonisten (1.56, 0.94 - 2.18). • Allgemein traten nur wenige Hypoglykämien in den Behandlungsgruppen auf. In den meisten Studien zeigte sich eine höhere Hyoplykämierate, wenn kombiniert wurde mit Sulfonylharnstoffen. • Das Auftreten von ernsten Nebenwirkungen war niedriger unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie, wenn verglichen wurde mit Pioglitazon. • Das Auftreten von Übelkeit, Durchfällen und Erbrechen war höher unter einer Metformin oder GLP-1 Agonist Therapie, wenn verglichen wurde gegen DPP-4 Inhibitoren. • Keine Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Risikos auf Nasopharyngitis ,obere Atemwegsinfektionen, oder Harnwegsinfektionen. Kommentare der Autoren und FBMed: • Keine separaten Analysen zu den jeweiligen DPP-4 Inhibitoren. • Variabilität des Verzerrungspotentials der Studien. • Keine Sensitivitätsanalysen bzw. Metaregression um den Einfluss der Ausgangscharakteristiken zu untersuchen.
Singh-Franco et al. (2012) *Siehe auch:* ***Neumiller 2012***	Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 Vergleich: Linagliptin-Monotherapie oder in Kombination vs. Placebo oder andere hypoglykämische AM (+Placebo) Endpunkte: Veränderung des HbA1c-Wertes,FPG, Meal Tolerance Test (MTT)-Parameter, Biomarker, Gewicht, Nebenwirkungen, Studienabbrüche, Hypoglykämien Ergebnisse (basierend auf 9 Studien mit N= 4246 Patienten): • Wenn Linagliptin als Monotherapie oder in Kombination gegeben wurde, zeigte sich eine stat .signifikante Reduktion des HbA1c-Wertes (-0.63%; p=<0.00001); und des FPG (-1.01 mmol/l; p=<0.0001); nicht aber wenn eine Monotherapie mit Linagliptin gegenüber einer Monotherapie mit Metformin getestet wurde. • Der Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von ≤7% erreichten war stat. signifikant höher unter einer Therapie mit Linagliptin (1.93; 95%KI: 1.57-2.37). • Es zeigte sich eine kleine aber stat. signifikante Gewichtszunahme unter einer Therapie mit Linagliptin (0.36 kg; p= 0.006).

	• Studienabbrüche aufgrund von mangelnder Wirksamkeit traten stat. signifikant seltener unter einer Therapie mit Linagliptin auf, wenn verglichen wurde gegen Placebo (RR: 0.29; p<0.0001). Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen, waren nicht stat. signifikant unterschiedlich zwischen Linagliptin und Placebo. • Patienten die eine Therapie mit Linagliptin bekamen, zeigten ein niedrigeres Risiko auf eine Hypoglykämie, wenn gegen Placebo verglichen wurde, bei jedoch gleichzeitig hoher Heterogenität zwischen den Studien (I^2= 75%). • Es zeigten sich vergleichbare Anteile anderer Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Linagliptin gegenüber Placebo (obere Atemwegsinfektionen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Bluthochdruck und Rückenschmerzen). Kommentare der Autoren und FBMed: • Teilweise hohes Verzerrungspotential in den Studien • Drei Gutachter haben die Daten unabhängig extrahiert und einen Mittelwert berechnet, der für die Analyse genutzt wurde→ Möglichkeit auf eine nicht korrekte Schätzung. • Übertragbarkeit der Ergebnisse (38,7% Asiaten; Patienten mit bestimmten medizinischen Zuständen ausgeschlossen) • In den meisten Analysen kleiner Stichprobenumfang (<500) pro Gruppe • Publikationsbias hinsichtlich Hypoglykämien, HbA1c ≤7%, Studienabbrüche aufgrund mangelnder Wirksamkeit • 4 Studien wiesen fehlende Daten auf • Manche Studien adjustierten für Ausgangs HbA1c Wert, manche Studien nicht.
Scheen (2012)	Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 Vergleich: DPP-4 Inhibitoren vs. andere aktive Glukose-senkenden Komparatoren (kein Placebo) Endpunkte: HbA1c, FGP und postprandiale Glukose-Level, Hypoglykämien, Gewicht, Verträglichkeit Ergebnisse (keine gepoolten Daten; Ergebnisse deskriptiv): • Gliptine als Monotherapie: Gliptine zeigen gegenüber Metformin eine stat. signifikant bessere gastrointestinale Verträglichkeit, bei gleichzeitig jedoch größerer Reduktion des HbA1c-Wertes und Gewicht unter Metformin. • Gliptine in Kombination mit Metformin: Verglichen mit Sulfonylharnstoffen, zeigt sich unter einer Kombinationstherapie aus Metformin und Gliptinen eine vergleichbare Reduktion des HbA1c-Wertes und der Erreichung eines HbA1c <7%, bei jedoch einer geringeren Inzidenz an Hypoglykämien. Eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen ist mit einer Gewichtszunahme assoziiert, während unter einer Gliptintherapie entweder keine Gewichtszunahme oder eine Abnahme verzeichnet wurde. • Gliptine in Kombination mit Sulfonylharnstoffen: Eine Kombination aus Sulfonylharnstoffen und Gliptinen zeigt einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und der ß-Zellenfunktion. Es wird ein Hinweis auf ein mögliches Auftreten an Hypoglykämien unter dieser Kombination gegeben. Es wird angeraten, bei Patienten mit moderat erhöhtem HbA1c-Wert, die eine

	Sulfonylharnstoff Monotherapie erhielten, die Dosierung bei einer Kombination mit Gliptinen zu reduzieren. • Gliptine als orale Dreifachkombinationstherapie: Eine Dreifachkombinationstherapie mit Gliptinen, zusätzlich zu einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoffen, zeigt stat. signifikante Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und ß-Zellenfunktion. • Gliptine in Kombination mit Insulin: Eine Kombination aus Gliptinen und einer Insulintherapie zeigt Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle; ohne das Hypoglykämierisiko bzw. das Gewicht zu erhöhen. • DPP-4 Inhibitoren vs. GLP-1 Agonisten (H-2-H Studien): Unter GLP-1 Agonisten zeigen sich größere Vorteile hinsichtlich des HbA1c-Wertes; bei jedoch mehr Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, wenn verglichen wird gegen DPP-4 Inhibitoren. GLP-1 Agonisten führen zu einer Gewichtsabnahme, wohingegen DPP4 Inhibitoren Gewichtsneutral sind. • Gliptine untereinander (H-2-Studien): Kaum direkt vergleichende Studien zur Wirksamkeit der verschiedenen Gliptine untereinander. Aus indirekten Vergleichen zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit aller Gliptine hinsichtlich einer Reduktion des HbA1c-Wertes, dem Sicherheitsprofil (kein Risiko auf schwere Hypoglykämien) und der Verträglichkeit.
Aroda et al. (2012)	Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 Vergleich: Wirksamkeit von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren (zum Ausgangswert) Endpunkte: HbA1c, FPG, Gewicht Ergebnisse (basierend auf 80 Studien): • Allgemein: Durchschnittliche Ausgangs-HbA1c-Werte variierten zwischen 7.4% - 10.3% (GLP-1 Agonisten Studien) und 7.2% - 9.3% (DPP-4 Inhibitor Studien). In den meisten Studien (76%; 61/80 Studien) wurden orale glukosesenkende AM-Therapien in Kombination mit GLP-1 Agonisten oder DPP-4 Inhibitoren gegeben. • Unter der höchsten Erhaltungstherapie-Dosierung von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren zeigten sich in beiden Behandlungsgruppen vorteilhafte Veränderungen hinsichtlich des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zwischen -1.1% bis -1.6% (GLP-1 Agonisten) und -0.6% bis -1.1% (DPP-4 Inhibitoren). • Es zeigten sich durchschnittlich größere Reduktion des FPG unter Exenatide (einmal wöchentlich) oder Liraglutid (einmal täglich), als unter Exenatide (zweimal täglich) und DPP-4 Inhibitoren; mit der Ausnahme von Vildagliptin. • Die durchschnittliche Gewichtsabnahme mit GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren lagen bei >–2.0 (GLP-1 Agonisten) und -0.2 bis -0.6 kg (DPP-4 Inhibitoren). Kommentare der Autoren und FBMed: • Keine Adjustierung für Placebo/ andere nicht AM-bezogene Verbesserungen in HbA1c, FPG oder Gewicht. • Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien.

Leitlinien	
Deutsche Leitlinie (2004): Diabetes mellitus Typ 2 (AWMF) ***Hinweis:*** *Ungültig; aktuelle Version wird erwartet*	**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 (↑/↑↑)** o Langwirkende Präparate können für die Compliance vorteilhaft sein, besitzen aber ein **erhöhtes Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme**. o **SH erscheinen für die Therapie übergewichtiger Typ 2 Patienten als Langzeitmonotherapie ungeeignet**. o Die Wirksamkeit der SH lässt im Behandlungsverlauf nach. o **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):** o **Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor (↑).** o 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.** o **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. • ***[Gitazone (Thiazolidindione), Rosiglitazon,Pioglitazon]*** o ***Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor (← →).*** o *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.*** o ***Wegen möglichen hepatotoxischen Effekten*** *regelmäßige Leberenzymkontrollen empfohlen.* o ***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*.]** • **<u>Glinide (Repaglinid, Nateglinid):</u>** o **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>** o **Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen für Insulinanaloga nicht vor** (← →). o Durch Insulin kann eine **Senkung des HbA1c Wertes um etwa 10%** gesenkt werden **(↑)** o **Insulintherapie birgt das Risiko auf Hypoglykämien und unerwünschter Gewichtszunahme** o 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 **(↑↑)** o Eine Reduktion **kardiovaskulärer Ereignisse konnte bisher nicht nachgewiesen werden (↑↑)** o <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> • **Insulinanaloga** wie Insulin-lispro und Insulin-aspart zeigen **Vorteile in der postprandialen Glucosesenkung**, nic**ht aber zu günstigeren Hba1c Werten im Vergleich zu Normalinsulin (↑↑).** ➢
SIGN Guideline: Management of diabetes A national clinical guideline; Stand März 2010	**<u>Metformin:</u>** • Für **<u>übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</u>** sollte eine Behandlung mit **<u>Metformin die erste Wahl sein</u>** (Empfehlungsgrad A[1]) **<u>Sulfonylharnstoffe</u>**: • Sulfonylharnstoffe sollten **<u>bei nicht übergewichtigen Patienten als Behandlung erster Wahl</u>** in Betracht gezogen werden wenn Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht eingesetzt werden kann (Empfehlungsgrad A). (**<u>Thiazolidindione</u>**: *Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet (Kommentar FBMed))* **<u>DPP-4-Inhibitoren:</u>** • DPP-4 Inhibitoren sollte bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden um die **Blutglukose Kontrolle zu verbessern** (Empfehlungsgrad A) **<u>Alpha-glukosidase-Inhibitoren:</u>** • Alpha-Glukosidase Inhibitoren **können als Monotherapie** bei Patienten mit Diabetes Typ 2 **gegeben** werden, **wenn sie vertragen werden** (Empfehlungsgrad B).

	Meglitinide: *Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.* **Glucagon Like Peptide (GLP)-1:** • 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 Thiazolidindione gegeben werden, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m2) zu erzielen (Empfehlungsgrad A). **Insulin:** • **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).
NICE Guideline: Type 2 diabetes (Stand: 2009)	**Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung:** • **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 Sulfonylharn-**

	stoff/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.** • ***Thiazolidindione:*** *Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet.* • **GLP-1 (Exenatide):** 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. *Sitagliptin war zu dem Publikationszeitpunkt dieser Leitlinie das einzige in den UK zugelassene Gliptin.

[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 übergewichtig, wurden N=753 in die Studie eingeschlossen (mediane Dauer der Studie: 10.7 Jahre).
  - Vergleich:
    - Konventionelle Therapie (Diät; N= 411) vs. intensivierte Therapie (Metformin; N= 342).
    - Eine zweite Analyse verglich N= 342 Patienten unter Metformin mit N=951 übergewichtige Patienten die eine intensivierte 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 bezogenes Ereignis, Diabetes bezogene Mortalität und Gesamtmortalität.

  - Hauptergebnisse:
    - Vergleich von konventioneller Therapie vs. intensivierter 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. intensivierte 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. signifi-**

kant 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 ich 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 hypoglylämischer 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 Verbessrungen 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 langwirksamen 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= 0.000026) 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= 0.000027) 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 is 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 Gewichtzunahmen 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 größere 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 dipeptide peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes.**
  - *Siehe Ergebnisse Cochran Review von Richter et al. (2008/2009).*

➢

➢

- **Wane et al. (2008): Dipeptide 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-Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin) 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 ß-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 Glimepirid Monotherapie oder einer Kombinationstherapie mit Metformin behandelt wurden, zeigte sich unter Sitagliptin ein vorteilhafter Effekt auf die glykämische Kontrolle und die ß-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 Pioglitazon 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“:

Recherchestrategie zu Diabetes (Updaterecherche)
Cochrane Library am 27.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Diabetes Mellitus, Type 2 explode all trees with qualifier: DT	3377
#2	MeSH descriptor Diabetes Mellitus, Type 2 explode all trees	7191
#3	(diabetes):ti,ab,kw and (type 2):ti,ab,kw	10155
#4	(#1 OR #3)	10155
#5	(#2 OR #3)	10155
#6	MeSH descriptor Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors explode all trees	150
#7	MeSH descriptor Receptors, Glucagon explode all trees	15
#8	(Dipeptidyl*):ti,ab,kw or (gliptin*):ti,ab,kw or (DPP*):ti,ab,kw or (glucagon):ti,ab,kw	2796
#9	(#6 OR #7 OR #8)	2796
#10	(#5 AND #9)	698
#11	(#4 OR #10)	10155
#12	(#11), in 2012	27

Cochrane Reviews [19] | Other Reviews [0] | Trials [8] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [0] | Economic Evaluations [0] | Cochrane Groups [0]
3 Cochrane Reviews in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 27.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search "Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy"[Mesh]	16646
#4	Search type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract] AND diabetes[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract] AND mellitus[Title/Abstract] AND type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract] AND type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract]	69837
#5	Search treatment*[Title] OR therapy[Title] OR therapies[Title] OR therapeutic[Title]	1298595
#6	Search (#4) AND #5	6885
#7	Search (#3) OR #6	20433
#8	Search HTA[Title/Abstract]	1173
#9	Search technology assessment[Title/Abstract]	2868
#10	Search technology report[Title/Abstract]	13
#11	Search systematic review[Title/Abstract]	31825
#12	Search (meta-analysis[Title/Abstract]) OR meta-analyt*[Title/Abstract]	37680
#13	Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract]	39767
#14	Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract]	3414
#15	Search ((((((#8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14	67066
#16	Search (#7) AND #15	330
#19	Search (#3) OR #6 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report	811
#20	Search (#16) OR #19	863
#21	Search (#16) OR #19 Filters: Publication date from 2012/01/01	57

	to 2012/12/31	
#22	Search "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]	70774
#23	Search (#4) OR #22	102729
#24	Search (Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [MeSH Terms]) OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [Supplementary Concept]	1025
#25	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]	945
#26	Search "glucagon-like peptide receptor" [Supplementary Concept]	833
#27	Search "Receptors, Glucagon/agonists"[Mesh]	293
#29	Search GLP-1[Title/Abstract]	3927
#30	Search glucagon[Title/Abstract] AND like[Title/Abstract] AND peptide[Title/Abstract]	5057
#31	Search (((((#24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #29) OR #30	6824
#32	Search (#23) AND #31	2661
#33	Search (#32) AND #15	56
#36	Search (#23) AND #31 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	128
#37	Search (#33) OR #36	135
#38	Search (#33) OR #36 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	29
#39	Search (#21) OR #38	68

#39 58 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 27.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search "Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy"[Mesh]	16646
#4	Search type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract] AND diabetes[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract] AND mellitus[Title/Abstract] AND type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract] AND type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract]	69837
#5	Search treatment*[Title] OR therapy[Title] OR therapies[Title] OR therapeutic[Title]	1298595
#6	Search (#4) AND #5	6885
#7	Search (#3) OR #6	20433
#8	Search HTA[Title/Abstract]	1173
#9	Search technology assessment[Title/Abstract]	2868
#10	Search technology report[Title/Abstract]	13
#11	Search systematic review[Title/Abstract]	31825
#12	Search (meta-analysis[Title/Abstract]) OR meta-analyt*[Title/Abstract]	37680
#13	Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract]	39767
#14	Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract]	3414
#15	Search ((((((#8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14	67066
#16	Search (#7) AND #15	330
#19	Search (#3) OR #6 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report	811

#20	Search (#16) OR #19	863
#21	Search (#16) OR #19 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	57
#22	Search "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]	70774
#23	Search (#4) OR #22	102729
#24	Search (Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [MeSH Terms]) OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [Supplementary Concept]	1025
#25	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]	945
#26	Search "glucagon-like peptide receptor" [Supplementary Concept]	833
#27	Search "Receptors, Glucagon/agonists"[Mesh]	293
#29	Search GLP-1[Title/Abstract]	3927
#30	Search glucagon[Title/Abstract] AND like[Title/Abstract] AND peptide[Title/Abstract]	5057
#31	Search (((((#24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #29) OR #30	6824
#32	Search (#23) AND #31	2661
#33	Search (#32) AND #15	56
#36	Search (#23) AND #31 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	128
#37	Search (#33) OR #36	135
#38	Search (#33) OR #36 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	29
#39	Search (#21) OR #38	68
#40	Search (#7) OR #32	21592
#41	Search guideline*[Title]	42703
#42	Search (#40) AND #41	140
#44	Search (#7) OR #32 Filters: Guideline; Practice Guideline	50
#45	Search (#42) OR #44	171
#46	Search (#42) OR #44 Filters: Publication date from 2011/05/01 to 2012/12/31	20

#46 10 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip per Handsuche nach aktuellen Publikationen (ab Mai 2011) mit den Suchbegriffen „Diabetes“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 86 Quellen.

Referenzliste:

Agency for Healthcare Research and Quality. Comparing Oral Medications for Adults With Type 2 Diabetes. Stand: Dezember 2007.
13. AHRQ, 2007 .

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2 (nicht mehr gültig). Berlin: AWMF, 2004 .

Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, Deyoung MB, Darsow T, Hoogwerf BJ. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. Clin Ther 2012; 34 (6): 1247-58.

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

Bennett WL, Maruther 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 (Structured abstract). Ann Intern Med 2011; 154 602-13.

Bolen S, Wilson L, Vassy J, Feldman L, Yeh J, Marinopoulos S, Wilson R, Cheng D, Wiley C, Selvin E, Malaka D, Akpala C, Brancati F, Bass E . Comparative Effectiveness and Safety of Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes [Internet]. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews 2007.

Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, Kassai B, Moreau A, Gueyffier F, Cornu C. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS Med 2012; 9 (4): e1001204.

Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. Diabetes Obes Metab 2012.

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). 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). 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 .

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012 .

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

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). 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). 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 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin. Vom 18. Dezember 2008. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008 .

Goossen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2012.

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. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; (4): CD003418.pub2.

Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Horvath Karl, Jeitler Klaus, Berghold Andrea, Ebrahim Susanne H, Gratzer Thomas W, Plank Johannes, Kaiser Thomas, Pieber Thomas R, Siebenhofer Andrea Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus 2007; (2).

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011 .

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011 .

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. 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. 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
74. Köln: Institut fuer 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 (Provisional abstract). J Pharm Technol 2009; 25 (4): 235-43.

Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A . Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; 344 e1369.

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. Eur J Endocrinol 2009; 160 (6): 909-17.

Mukai J, Tada H, Watanabe Y, Miura M, Katsuyama S, Shoji T, Mohri K, Eto M, Suzuki T. Lipids behavior and adverse effects for oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes treated with sulfonylureas alone based on systematic review. Yakugaku Zasshi 2007; 127 (10): 1747-56.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. Stand: Juli 2011. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011 .

Neumiller JJ. Pharmacology, efficacy, and safety of linagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Ann Pharmacother 2012; 46 (3): 358-67.

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-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag 2008; 4 (4): 753-68.

Richter B, Bandeira EE, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Richter Bernd, Bandeira-Echtler Elizabeth, Bergerhoff Karla, Lerch Christian Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2008 Issue 2 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 2008; (2).

Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005; (3): CD002966.

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.

Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. Diabetes Metab 2012; 38 (2): 89-101.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. Stand März 2010 6. 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. Siebenhofer Andrea, Plank Johannes, Berghold Andrea, Jeitler Klaus, Horvath Karl, Narath Markus, Gfrerer Robert, Pieber Thomas R Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus Cochrane Database of Systemat 2006; (2).

Singh-Franco D, McLaughlin-Middlekauff J, Elrod S, Harrington C. The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2012.

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 96. Lancet 1998; 352 (9131): 854-65.

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 97. Lancet 1998; 352 (9131): 837-53.

van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence (Structured abstract). 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. Van de Laar Floris A, Lucassen Peter LBJ, Akkermans Reinier P, Van de Lisdonk Eloy H, Rutten Guy EHM,

Van Weel Chris Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2005 Issue 2 John Wiley & Son 2005; (2).

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
94. Hall i T : Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment, 2006 .

3. Datenextraktion der Studie 1218.20

Indikation: Diabetes mellitus Typ 2

Datenextraktion der Studie 1218.20

Stand: 17.1.2013

Nr.	Feld	Allgemeine Angaben
1	**Quelle**	Studienbericht (Stand: 6.6.2012) inkl Studienprotokoll: "A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of linagliptin (5 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two years, in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy."
2	**Studientyp**	**Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):** x Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe ☐ Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe ☐ Therapiestudie mit Vergleichen aus früherer Zeit und / oder anderem Ort (z. B. historische Kontrollen) ☐ Fall-Kontroll-Studie ☐ Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe (inkl. „Vorher-Nachher-Studien") ☐ Fallserie ☐ Fallbericht / Kasuistik (case report) ☐ Nicht eindeutig zuzuordnen (ggf. Beschreibung mittels Originaltext): **Details zum Studiendesign:** Es handelt sich bei der Studie 1218.20 um eine multizentrische, doppelblinde, double dummy, Parallelgruppen-kontrollierte und randomisierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid jeweils als add-on zu Metformin über 2 Jahre bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz einer Metformin-Therapie. Für Patienten, die mit Metformin plus einem anderen oralen Antidiabetikum vorbehandelt waren, umfasste die Studie eine 6-wöchige *Wash-out*-Phase und eine 2-wöchige Placebo-*run-in*-Phase gefolgt von einer einwöchigen Nachbeobachtungsphase vor der Randomisierung.
3	**Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung**	**Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen nach Verfahrensordnung (bitte ankreuzen):** X Ib: Randomisierte klinische Studien ☐ IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien ☐ III: Retrospektiv vergleichende Studien ☐ IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien ☐ V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	**Kontext der Studie / Interessenkonflikte**	Sponsor: Boehringer Ingelheim GmbH
5	**Indikation**	Linagliptin 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.
6	**Zielsetzung**	Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Linagliptin (5 mg) versus Glimepirid (1 mg to 4 mg) nach 104-wöchiger Behandlung als add-on Therapie zu Metformin (Dosis vorzugsweise ≥1.500 mg) bei Patienten mit Type 2 Diabetes und unzureichender Blutzuckerkontrolle
		Methodik
7	**Ein- und Ausschlusskriterien**	**Einschlusskriterien:** Patients were eligible for participation in the study if they fulfilled all of the following inclusion criteria: • Male and female patients with T2DM that had been previously treated with metformin monotherapy or metformin plus not more than 1 other OAD were eligible to participate in this trial. Antidiabetic therapy had to be unchanged for 10 weeks prior to the date of informed consent. Patients must have been on a stable daily dose of ≥1500 mg metformin. Patients taking ≤1500 mg of metformin daily could have been included in the trial if they were taking their maximum tolerated dose of metformin. The dose of metformin had to remain unchanged during the course of this trial • HbA1c at screening (Visit 1a): *Patients undergoing washout of previous antidiabetic medication*: 6.0%≤ HbA1c ≤9.0% (for patients in the Netherlands: 6.5%≤ HbA1c ≤8.5%; local amendment dated 14 April 2008) *Patients not undergoing washout of previous antidiabetic medication*: 6.5%≤ HbA1c ≤10.0% (for patients in the Netherlands: 6.5%≤ HbA1c ≤8.5%; local amendment dated 14 April 2008) • HbA1c at start of run-in (Visit 2): 6.5%≤ HbA1c ≤10.0% • Age at screening (Visit 1a): ≥18 years and ≤80 years • Body mass index (BMI) at screening (Visit 1a) ≤40 kg/m2 (for patients in the Netherlands: 25 kg/m2≤ BMI ≤40 kg/m2; local amendment dated 14 April 2008) • Diagnosis of T2DM prior to informed consent. Signed and written informed consent had to be obtained by the date of Visit 1a in accordance with GCP and local legislation **Ausschlusskriterien:** Patients were not eligible to participate in the study if they met any of the following exclusion criteria: • MI, stroke, or transient ischaemic attack (TIA) within 6 months prior to the date of informed consent □mpaired hepatic function, which was defined as serum levels of either alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), or alkaline phosphatase (ALP) above 3× the upper limit of normal (ULN) as determined before randomization • Known hypersensitivity or allergy to the investigational products, its excipients, or glimepiride • Treatment with rosiglitazone, pioglitazone, GLP-1 analogues/agonists, insulin, or antiobesity drugs (e.g. sibutramine, rimonabant, orlistat) within 3 months prior to the date of informed consent • Treatment with systemic steroids at the date of informed consent or change in dosage of thyroid hormones within 6 weeks prior to the date of informed consent • Alcohol abuse within 3 months prior to the date of informed consent that would have interfered with trial participation, or drug abuse • Participation in another trial with an investigational drug within 2 months prior to the date of informed consent • Pre-menopausal women (last menstruation ≤1 year prior to the date of informed consent) who were nursing or pregnant or were of child-bearing poten-

		tial and were not practicing an acceptable method of birth control or did not plan to continue using this method throughout the study and did not agree to submit to periodic pregnancy testing during participation in the trial. Acceptable methods of birth control were transdermal patch, intrauterine devices/systems, oral, implantable or injectable contraceptives, sexual abstinence, and vasectomised partner • Renal failure or renal impairment (serum creatinine >1.5 mg/dL as determined before randomisation) • Hereditary galactose intolerance The following exclusion criterion applied for patients in France only (local amendment dated 25 January 2008): • Renal failure or renal impairment: calculated creatinine clearance (calculated using Cockcroft-Gault Formula) < 60 mL/min as determined before randomisation). The following exclusion criteria applied for patients in the UK only (local amendment dated 30 January 2008): • Diagnosis of type 1 diabetes • Patients in diabetic coma or ketoacidosis • Known hypersensitivity or allergy to sulphonamides or other sulphonylureas
8	**Prüfintervention**	5 mg Linaglitpin (1 Tablette) 1x täglich zusätzlich zur Begleitmedikation (Metformin ≥ 1500 mg täglich) Placebo für Glimepirid
9	**Vergleichsintervention(en)**	Glimepirid 1 x täglich 1, 2, 3 oder 4 mg zusätzlich zur Begleitmedikation (Metformin ≥ 1500 mg täglich) Placebo für Linagliptin Titration gemäß Studienprotokoll: *"After the starting dose of 1 mg/day, glimepiride has to be uptitrated to the next dose to a potential maximum dose of 4 mg/day. In 4 weeks intervals during the first 12 weeks of treatment, glimepiride is to be uptitrated if the fasted HBGM values are > 110 mg/dl (6.1 mmol/l)."* (S. 31)
10	**Prüfzentren**	209 Zentren in 16 Ländern (Bulgarien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Hongkong, Ungarn, Indien, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Polen, Süd Afrika, Schweden, UK, USA).
11	**Randomisierung**	Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe; Zuteilung von Medikationsnummern erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (*interactive voice response system*, IVRS; *interactive web response system,* IWRS). Die Randomisierung erfolgte zum Zeitpunkt Visite 3 im Verhältnis 1:1. Stratifizierung nach: • HbA1c <8.5% versus ≥8.5% zu Beginn der Placebo-run-in-Phase • Vorangegangene anti-diabetische Medikation (Monotherapie, Kombinationstherapie).
12	**Concealment („Maskierung" der Randomisierung)**	Ja, durch IVRS/IWRS gewährleistet, Prüfärzte hatten keinen Zugang zum Randomisierungscode. Tabletten und bzw. Kapseln und die dazugehörigen Placebo-Tabletten hatten ein identisches Aussehen. Der Zugriff auf den Randomisierungscode war beschränkt und zu dokumentieren.
13	**Verblindung der Behandlung**	Erfolgte eine Verblindung der Behandlung (bitte ankreuzen)? ☐ Nein, offene Behandlung x Patienten verblindet x Behandler verblindet x Patienten und Behandler verblindet x Auswerter verblindet

		☐ Verblindung unklar
14	**Beobachtungsdauer**	02/2008 bis 12/2010 104 Wochen Behandlung; Interim Analyse (geplant) nach 52 Wochen
15	**Erhebung der primären Zielkriterien**	Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 52 und zu Woche 104 (Baseline bedeutet letzter Wert vor Randomisierung)
16	**Erhebung der sekundären Zielkriterien**	Sekundäre Zielkriterien: • Änderung des Körpergewichts von *Baseline* zu Woche 52 und 104 (wesentlicher sekundärer Endpunkt) • Hypoglykämische Episoden während der 52- und 104-wöchigen Behandlungszeit Weitere sekundäre Endpunkte: • Änderungen des Nüchternblutzuckers im Plasma von *Baseline* zu Woche 104 (wesentlicher sekundärer Endpunkt) • Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7,0% oder <6,5% unter 104-wöchiger Behandlung • Reduktion des HbA1c von mindestens 0,5% nach 104–wöchiger Behandlung • HbA1c-Reduktion über die Studiendauer • MTT (*meal tolerance test*): Veränderung des 2 h post-prandialen Glukosewertes von *Baseline* zu Woche 104 Operationalisierung von Hypoglykämien (gemäß Amendment 2 vom 25.4.2008: • *"asymptomatic hypoglycaemia: event not accompanied by typical symptoms of hypoglycaemia but with a measured plasma glucose concentration ≤ 3.9 mmol/l (70 mg/dl).* • *documented symptomatic hypoglycaemia with a measured plasma glucose concentration ≥ 3.0 mmol/l and ≤ 3.9 mmol/l (≥ 54 mg/dl and ≤ 70 mg/dl): event accompanied by typical symptoms of hypoglycaemia* • *documented symptomatic hypoglycaemia with a measured plasma glucose concentration < 3.0 mmol/l (< 54 mg/dl): event accompanied by typical symptoms of hypoglycaemia but no need for external assistance* • *severe hypoglycaemic episode: event requiring the assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon or other resuscitative actions"* Sonstige Endpunkte: • Persistenz (*Coefficient of Durability*) der HbA1c-Response bei Patienten mit mindestens zwei Werten nach Woche 24 • Gebrauch von *Rescue*-Medikation • *Homeostasis Model Assessment indices for insulin resistance* (HOMA-IR) und Insulinsekretion (HOMA-%B) bei *Baseline* und nach 104-wöchiger Behandlung • Disposition index (abgeleitet von den Indices für Insulinsensitivität und β-Zellfunktion bei *Baseline* und nach 104-wöchiger Behandlung) • Änderung des Hüftumfangs (waist circumference) nach 104-wöchiger Behandlung • Änderung der Lipidparameter (inkl. Cholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride) von *Baseline* zu Woche 104 Endpunkte zu Pharmakokinetik und –dynamik von Linagliptin: • Veränderung des Proinsulin/Insulin-Verhältnisses im Plasma während der Behandlung • *Meal Tolerance Test* (MTT): o AUC Glukosekonzentrations-Zeitkurve, AUC Insulin, AUC C-Peptid, AUC Insulin/AUC Glukose bei *Baseline* und Woche 104 und Veränderung dieses Verhältnisses unter der Behandlung • EQ-5D und *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*, status version (DTSQs) bei *Baseline* (Visite 3), Visite 5 und Visiten 7 – 14 • *Health Care Resource Utilisation* (HCRU) bei *Baseline* (Visite 3) und Visiten 5 –

		14 (für pharmakoökonomische Berechnungen) • Betazell-Autoantikörper-Profil (Amendment 5, werden separat berichtet) • Autoantikörper gegen Insulin (Amendment 5, werden separat berichtet) <u>Sicherheitsrelevante Endpunkte:</u> • Inzidenz und Intensität von UE • Behandlungsabbruch wegen UE • Klinisch relevante Verschlechterung oder neue Befunde bei der körperlichen Untersuchung, die als UE klassifiziert wurden • Veränderungen von Vitalzeichen (Blutdruck, Pulsrate) gegenüber *Baseline* • Klinisch relevante Veränderungen oder neue Befunde im EKG, die als UE klassifiziert wurden • Veränderungen von Laborwerten • Kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse (TIA, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher MI oder andere myokardiale Ischämie, Tod aus kardiovaskulärer Ursache inkl. Schlaganfall)
17	**Anzahl der einzuschließenden Patienten pro Gruppe**	**Fallzahl- / Powerberechnung durchgeführt?** x ja ☐ nein ☐ keine Angabe Angaben aus dem Studienbericht: *"A sample size of 570 patients per group is required to achieve 90% power to rule out a difference of 0.35% in HbA1c if the reduction in HbA1c compared to the control treatment is not more than 0.1% lower after treatment with BI 1356 after 104 weeks of treatment.* *In the original CTP, a sample size of 570 patients per treatment group was planned to achieve 90% power to rule out a difference of 0.35% in HbA1c. This sample size was also derived assuming a difference in HbA1c reduction of 0.1% or less between linagliptin and glimepiride after treatment over 104 weeks. As per CTP amendment no. 4 (dated 29 October 2008), the required sample size was updated to 707 patients per treatment group to take into account the confirmatory testing that was planned to be carried out at Week 52."*
18	**Statistische Auswertung**	Angaben zur statistischen Auswertung: x ITT-Analyse x per-Protokoll-Analyse (zusätzlich, hier im Bogen nicht dargestellt) x direkter Vergleich der Behandlungsgruppen x Umgang mit fehlenden Daten (missings) beschrieben x präspezifizierte Subgruppenanalysen x Interaktionstests (gesonderte Auswertung) x vorgesehene statistische Auswertung hinreichend beschrieben Es wurde eine hierarchische Teststrategie verfolgt: zunächst sollte die Nichtunterlegenheit bzgl. der Veränderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert (non-inferiority margin 0,35% zweiseitig) und, falls Non-Inferiorität gegeben, Test auf Überlegenheit hierarchisch bzgl. HbA1c, Körpergewicht und Hypoglykämien) von Linagliptin im Vergleich zu Glimepirid nach 104 Wochen gezeigt werden mit Bonferroni-Korrektur für multiples Testen (für zwei Zeitpunkte: 52 und 104 Wochen, einseitig, α=0,0125). Es wurde ein ANCOVA-Modell verwendet mit den Kovariaten ‚Behandlung', ‚vorherige Einnahme von Antidiabetika' und ‚HbA1c zu Baseline'. Statistischer Vergleich der Anteile Patienten mit Hypoglykämien zwischen den Gruppen mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test. <u>Gesonderte Auswertungen zu Hypoglykämien:</u> *„To take the effect of strata into account in the analysis of the occurrence of hypoglycaemic events, the Cochran-Mantel-Haenszel test will be performed on the patient population contained in the treated set, to compare the proportion of patients with hypoglycaemic events between patients treated with linagliptin and*

		patients treated with glimepiride. *A sensitivity analysis will be done by performing the CMH-test on the hypoglycaemic events between the two treatment-arms, after deleting the events occurred during the first 12 weeks of titration period with glimepiride-treatment. To be consistent with respect to the treatment exposure between the two treatment-groups, events occurred within the first 12 weeks in patients on linagliptin treatment arms will also be deleted.* *The impact of treatment on the occurrence of hypoglycaemia will also be explored using logistic regression with model involving treatment, continuous baseline HbA1c and prior OADs. Moreover, time to the onset of the first hypoglycaemia will be analysed by Kaplan-Meier estimates."* (Statistical Analysis Plan S. 58f.)
		Ergebnisse

19	**Patienten-charak-teristika und -fluss**	2.283 Patienten in den Studienzentren gescreent, davon 1552 randomisiert. Ein Patienten in der Linagliptingruppe nicht behandelt und aus der Analyse ausgeschlossen. Linagliptin: N=776, davon 635 (81,7%) im Stratum HbA1c <8,5 Glimepirid: N=775,_davon 638 (82,3%) im Stratum HbA1c <8,5 75% der Patienten in der Studie stammten aus Europa. <u>Wesentliche Patientencharakteristika</u> **Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich Therapieregime Linagliptin vs. Therapieregime Glimepirid (Studie 1218.20, Zweifachkombination mit Metformin)**

Gruppe	Therapieregime Linagliptin (+ Metformin)	Therapieregime Glimepirid (+ Metformin)
N	776	775
Alter [Jahre]		
MW (SD)	59,8 (9,4)	59,8 (9,4)
Geschlecht w / m [%]	40,5 / 59,5	39,2 / 60,8
Dauer der Erkrankung, n (%)[a, b]		
< 1 Jahr	50 (6,5)	58 (7,7)
> 1 bis 5 Jahre	316 (41,4)	291 (38,5)
> 5 Jahre	398 (52,1)	406 (53,8)
HbA1c-Wert zum Studienbegins [%][b]		
MW (SD)	7,7 (0,9)	7,7 (0,9)
Anzahl vorheriger OAD, n (%)[b]		
1	535 (70,0)	534[c] (70,7)
2	228 (29,8)	220 (29,1)
3	1 (0,1)	1 (0,1)
Tägl. Metformindosis, n (%)[b, d]		
< 1500 mg	58 (7,6)	44 (5,8)
≥ 1500 mg	706 (92,4)	711 (94,2)
Ethnische Gruppe[e]		
Kaukasisch	660 (85,1)	659 (85,0)
Asiatisch	94 (12,1)	96 (12,4)
Schwarz / afroamerikanisch	20 (2,6)	18 (2,3)
Lateinamerikanisch	21 (2,7)	19 (2,5)

a: Zeit seit Diagnose des Diabetes.
b: Basierend auf der FAS-Population mit 764 Patienten in der Linagliptingruppe und 755 Patienten in der Glimepiridgruppe. FAS-Population ist definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation, mit einem validen HbA1c-Wert zu Studienanfang und einem HbA1c-Wert in der Behandlungsphase.
c: Anzahl der Patienten entstammen den vorliegenden Unterlagen. Diskrepanz zur Angabe in Modul 4 des Dossiers. Dort sind 543 (70,7) Patienten angegeben.
d: Bei Studieneinschluss.
e: Es handelt sich um nicht-disjunkte Gruppen, sodass sich deren Anteile an der Gesamtpopulation zu mehr als 100 % aufsummieren können.
FAS: *Full analysis set*, MW: Mittelwert, m: männlich, N: Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, w: weiblich, vs.: versus

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vorbehandlung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Studie 1218.20)

Studie	Art vorheriger OAD zusätzlich zu Metformin n (%)	Linagliptin N=776	Glimepirid N=775
1218.20	Nur Metformin	535 (70,0)	543 (70,7)
	Alpha-Glucosidase-Inhibitor	6 (0,8)	4 (0,5)
	DPP-4-Inhibitor	9 (1,2)	8 (1,1)
	Glinide	16 (2,1)	10 (1,3)
	Glitazone	1 (0,1)	0 (0,0)
	Sulfonylharnstoff	196 (25,7)	197 (26,1)
	Sulfonylharnstoff + Alpha-Glucosidase-Inhibitor	1 (0,1)	0 (0,0)
	Sulfonylharnstoff + DPP-4-Inhibitor	0 (0,0)	1 (0,1)
	Sulfonylharnstoff + anderes Antidiabetikum	0 (0,0)	0 (0,0)
	Anderes Antidiabetikum	0 (0,0)	1 (0,1)

Relevante Unterschiede zwischen den Gruppen:

Angaben aus dem Studienbericht (S. 98): *„All the demographic parameters were balanced between the 2 treatment groups."*

"Baseline concomitant diagnoses and efficacy parameters were similar between the 2 groups; the only exceptions were that the percentage of patients with musculoskeletal and connective tissue disorders (42.3% linagliptin; 37.5% glimepiride) was higher in the linagliptin group, while more patients in the glimepiride group had a concomitant diagnosis of cardiac disorders (16.9% linagliptin; 19.5% glimepiride), metabolism and nutrition disorders (61.6% linagliptin; 67.0% glimepiride), and eye disorders (12.0% linagliptin; 14.6% glimepiride)." (Studiensynopse, S. 5)

Analysenpopulationen:

Table 11.1: 1 Number of patients by analysis set – Randomised set

	Linagliptin		Glimepiride		Total	
Randomised, N (% of randomised set)	777	(100.0)	775	(100.0)	1552	(100.0)
Treated, N (% of randomised set)	776	(99.9)	775	(100.0)	1551	(99.9)
FAS, N (% of randomised set)	764	(98.3)	755	(97.4)	1519	(97.9)
FAS-completers, N (% of FAS)	567	(74.2)	591	(78.3)	1158	(76.2)
PPS, N (% of FAS)	584	(76.4)	576	(76.3)	1160	(76.4)
PPS-completers, N (% of FAS)	447	(58.5)	458	(60.7)	905	(59.6)
MTT set, N (% of FAS)	230	(30.1)	232	(30.7)	462	(30.4)

Abbreviations: FAS = full analysis set, PPS = per-protocol set, MTT = meal tolerance test
The PPS and MTT are a subset of the FAS

Alle Analysen zur Wirksamkeit (efficacy) wurden mit dem FAS durchgeführt.

Patientenfluss:

"76.8% completed the 104-week treatment period (75.6% linagliptin; 77.9% glimepiride), whereas 23.2% prematurely discontinued trial medication. The percentage of patients that prematurely discontinued from the study was similar between the 2 groups (24.4% linagliptin; 22.1% glimepiride). The most frequent reason for premature discontinuation was because of AEs; fewer patients in the linagliptin group than in the glimepiride group withdrew due to AEs (7.9% linagliptin; 11.6% glimepiride)." "Discontinuations due to lack of efficacy were slightly higher in the linagliptin group compared with the glimepiride group (5.8% linagliptin; 1.9% glimepiride)". (Studienbericht S. 93)

Table 10.1: 3 Disposition of randomised patients – Screened set

	Linagliptin		Glimepiride		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Enrolled					2283	
Randomised	777		775		1552	
Treated[1]	776	(100.0)	775	(100.0)	1551	(100.0)
Not prematurely discontinued trial medication	587	(75.6)	604	(77.9)	1191	(76.8)
Prematurely discontinued trial medication	189	(24.4)	171	(22.1)	360	(23.2)
Adverse events	61	(7.9)	90	(11.6)	151	(9.7)
Study disease worsening	9	(1.2)	3	(0.4)	12	(0.8)
Other disease worsening	7	(0.9)	4	(0.5)	11	(0.7)
Other AE	45	(5.8)	83	(10.7)	128	(8.3)
Lack of efficacy[2]	45	(5.8)	15	(1.9)	60	(3.9)
Non-compliance to protocol	12	(1.6)	5	(0.7)	17	(1.1)
Lost to follow-up	11	(1.4)	13	(1.7)	24	(1.6)
Refused to continue trial medication	27	(3.5)	24	(3.1)	51	(3.3)
Other reason	33	(4.3)	24	(3.1)	57	(3.7)

[1]'Treated' refers to treatment with randomised study drug
[2]Includes patients who discontinued due to hyperglycaemia
Source data: Table 15.1.1: 1

20 Ergebnisse

Primärer Endpunkt:

- Änderung des HbA1c nach 104 Wochen im Vergleich zu Baseline:
  - Absolute Änderung (adjustiert): Linagliptin -0,16%, Glimepirid: -0,36% (Baseline: jeweils 7,69)
  - Test auf Non-Inferiorität: 0,20% (97,5% KI: 0,094; 0,299) basierend auf dem Full Analysis Set (N=1.519; *missing values* mittels LOCF ergänzt), p (einseitig)=0,0004).
  - Keine signifikante Überlegenheit von Linagliptin vs. Glimepirid, daher sekundäre Endpunkte nur explorativ ausgewertet.

Sekundäre Endpunkte:

- Körpergewicht (adjustiert):
  - -1,39 kg Linagliptin, +1,29 kg Glimepirid, Differenz -2,68 kg (-3,17;-2,19), p<0,0001
- Hypoglykämien:
  - 7,5% Linagliptin, 36,1% Glimepirid, p<0,0001 (weitere Details im Anhang)
- Änderungen des Nüchternblutzuckers im Plasma von Baseline zu Woche 104 (wesentlicher sekundärer Endpunkt):
  - Gruppenunterschied (adjustiert) 6,38 mg/dL (95%-KI 2,51;10,25), p=0,0012 zugunsten Glimepirid
- Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7,0% oder <6,5% nach 104-wöchiger Behandlung:
  - HbA1c <7,0%: 21% Linagliptin, 28,3% Glimepirid [HbA1c zu Baseline ≥7,0%]
  - HbA1c <6,5%: 10,9% Linagliptin, 14,7% Glimepirid [HbA1c zu Baseline ≥6,5%]
- Reduktion des HbA1c von mindestens 0,5% nach 104–wöchiger Behandlung:
  - Baseline-HbA1c ≥7,0%: Linagliptin 21%, Glimepirid 28,3%
  - Baseline-HbA1c ≥6,5%: Linagliptin 10,9%, Glimepirid 14,7%
- HbA1c-Reduktion über die Studiendauer:

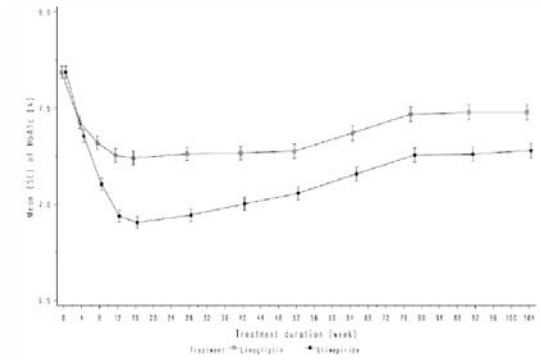


Figure 11.4.1.2.2: 3 Mean HbA1c (SE) change over time – FAS(LOCF)

- MTT (*meal tolerance test*): Veränderung des 2 h post-prandialen Glukosewertes von Baseline zu Woche 104 (MTT-Set N=462):
  - -9,74 mg/dl (95%-KI -21,07;1,59), p=0,092

<u>Sonstige Endpunkte:</u>

- Persistenz (*coefficient of durability*) der HbA1c-Response bei Patienten mit mindestens zwei Werten nach Woche 24:
  - Linagliptin 0,44%, Glimepirid 0,54% (nicht signifikant)
- Gebrauch von Rescue-Medikation:
  - Linagliptin 24,7%, Glimepirid 21,5% (nicht signifikant)
- Homeostasis Model Assessment indices for insulin resistance (HOMA-IR) und Insulinsekretion (HOMA-%B) bei Baseline und nach 104-wöchiger Behandlung:
  - HOMA-IR: −0.85 [mU/L] × [mmol/L] (95%-KI −1,37;−0,33), p=0,0014) zugunsten Linagliptin
  - HOMA-%B: -15,9 [mU/L]/[mmol/L] (95%-KI -21,03;-9,55), p<0,0001 zugunsten Glimepirid
- Disposition index (abgeleitet von den Indices für Insulinsensitivität und β-Zellfunktion bei Baseline und nach 104-wöchiger Behandlung):
  - −1,95 [1/((mmol/L)×(mmol/L))] (95%-KI −3,36;−0,54), p=0,0067
- Änderung des Hüftumfangs nach 104-wöchiger Behandlung:
  - Linagliptin -1cm, Glimepirid +0,6cm
- Änderung der Lipidparameter (inkl. Cholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride) von Baseline zu Woche 104:
  - Gesamtcholesterin konstant in beiden Gruppen; LDL: Linagliptin +1 mg/dl, Glimepirid +3 mg/dl; HDL: konstant in beiden Gruppen; Triglyzeride: Linagliptin -11mg/dl, Glimepirid -7 mg/dl

<u>Pharmakokinetik und –dynamik von Linagliptin:</u>

- Veränderung des Proinsulin/Insulin-Verhältnisses im Plasma während der Behandlung:
  - −0,04 pmol/mU (95%-KI −0,6;−0,03), p<0,0001 zugunsten Linagliptin
- -Stunden Meal Tolerance Test (MTT) (MTT-Set N=462):
  - AUC Glukose (adjustiert): −2,90 mmol×h/L Linagliptin, -1,70 mmol×h/L Glimepirid
  - AUC C-Peptid (adustiert): 497,92 pmol×h/L Linagliptin, 958,68 pmol×h/L Glimepirid
  - AUC Insulin/AUC Glukose (adjustiert): 0,26 Linagliptin, 8,05 Glimepirid
- Mittlere Änderung AUC Glukosekonzentrations-Zeitkurve, AUC Insulin, AUC C-Peptid, AUC Insulin/AUC Glukose bei Baseline und Woche 104 und Veränderung dieses Verhältnisses unter der Behandlung (MTT-Set N=462):
  - AUC Glukose (adjustiert): −1,21 mmol×h/L (95%-KI −2,33;−0,09)

		p=0,0347) zugunsten Linagliptin o AUC Insulin (adjustiert): −196,31 pmol×h/L (95%-KI −263,8;−128,8) p<0,0001 zugunsten Glimepirid o AUC C-Peptid (adustiert): −460,77 pmol×h/L (95%-KI −779,3;−142,2) p=0,0048 zugunsten Glimepirid o AUC Insulin/AUC Glukose (adjustiert): −7,79 (95%-KI −11,12;−4,46) p<0,0001 zugunsten Glimepirid • EQ-5D und Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, status version (DTSQs) bei Baseline (Visite 3), Visite 5 und Visiten 7 – 14 o *"A small improvement in all areas of the EQ-5D, including the EQ-VAS, was reported by patients in both treatment groups from baseline to Week 104."* o *"Further statistical analyses on the health outcome data will be performed separately; they are not part of this CTR."* • Health Care Resource Utilisation (HCRU) bei Baseline (Visite 3) und Visiten 5 – 14 (für pharmakoökonomische Berechnungen) o *"The HCRU data collected in this trial will mainly be used for economic modelling as part of an economic analysis report. This economic analysis report is also not part of this CTR."* • Betazell-Autoantikörper-Profil / Autoantikörper gegen Insulin o Keine Angaben gefunden: *"Due to the complexity of the data, the beta-cell and insulin autoantibody profiles and comparison of linagliptin and glimepiride treatment on beta-cell function in retrospectively determined LADA patients will be presented in a separate report."* <u>Sicherheitsrelevante Endpunkte:</u> • Inzidenz und Intensität von UE <u>Inzidenz</u>: o Insgesamt werden weniger UEs berichtet für die Linagliptingruppe im Vergleich zur Glimepiridgruppe (85,4% Linagliptin vs. 91,1 % Glimepirid). Der relevanteste Unterschied liegt bei der Inzidenz von Hypoglykämien: 7.1% Linagliptin vs. 34,8% Glimepirid • <u>Intensität:</u> Die Mehrheit der UEs wurde hinsichtlich der Intensität als mild bis moderat eingestuft. o Schwere UEs: 13,8% Linagliptin vs. 13,2% Glimepirid o Behandlungsbezogene UEs: 15,2% Linagliptin vs. 38,7% Glimepirid (primär aufgrund einer geringeren Inzidenz behandlungsbezogener Hypoglykämien in der Linagliptingruppe). • <u>Behandlungsabbruch wegen UE:</u> o Der Anteil Studienabbrecher aufgrund unerwünschter Ereignisse war in der Linagliptin-Gruppe geringer als in der Glimepirid-Gruppe (7,7% Linagliptin vs. 11,0% Glimepirid); das häufigste UE, das zum Studienabbruch führte, war die Hypoglykämie (0,4% Linagliptin vs. 2,3% Glimepirid). • Klinisch relevante Verschlechterung oder neue Befunde bei der körperlichen Untersuchung, die als UE klassifiziert wurden o Keine. • Veränderungen von Vitalzeichen (Blutdruck, Pulsrate) gegenüber Baseline o Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen • Klinisch relevante Veränderungen oder neue Befunde im EKG, die als UE klassifiziert wurden o Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen • Veränderungen von Laborwerten o Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Laborwerte (Hämatologie, klinische Chemie, Urinanalyse), Leberwerten oder Vitalzeichen; gemessen ab Baseline bis zum Ende der Behandlung. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf Veränderungen der Nierenfunktion.

		• Kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse (TIA, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher MI oder andere myokardiale Ischämie, Tod aus kardiovaskulärer Ursache inkl. Schlaganfall) o Es traten insgesamt bei 6,4% der Patienten in der Linagliptin-Gruppe und bei 9,5% der Patienten in der Glimepirid-Gruppe kardio- oder zerebrovaskuläre Ereignisse auf: ▪ Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder instabile Angina: 12 Patienten Linagliptin (1,5%); 26 Patienten Glimepirid (3,4%); RR=0.46,(95% KI: 0,23-0,91; p=0,0213) ▪ Nicht tödlicher Schlaganfall (Linagliptin n=3, Glimepirid (n=11); RR=0,27 (95%KI 0,08-0,97; p=0,0315)
21	**Unerwünschte Therapiewirkungen**	siehe Feld 20
22	**Fazit der Autoren**	*"Linagliptin was shown to be non-inferior to glimepiride in its ability to reduce adjusted mean HbA1c levels over 104 weeks. While treatment with linagliptin was associated with a decrease in adjusted mean body weight, patients treated with glimepiride were observed to gain weight on average, leading to a significant difference between groups. Although the safety profiles of linagliptin and glimepiride were generally comparable, linagliptin treatment was associated with a significantly lower risk of hypoglycaemia than treatment with glimepiride. Further, the overall risk of combined cardiovascular events was seen to be significantly lower for patients treated with linagliptin than with glimepiride. Overall, treatment with linagliptin was efficacious, well tolerated, and safe over the course of this 104-week study." (Synopse S. 14)*

Ergänzende statistische Auswertungen zu Hypoglykämien

Subgruppenauswertung für Hypoglykämien bei Patienten mit „zulassungskonformer Behandlung“ (d.h. nur 1 orales Antidiabetikum) im Vergleich zur Auswertung FAS (LOCF)

	Linagliptin+Metformin		Glimepirid+Metformin		Statistischer Vergleich
	N	Anzahl Patienten mit Ereignissen (%)	N	Anzahl Patienten mit Ereignissen (%)	RR/Peto-OR (95%-KI), p-Wert*
Patients with investigator reported hypoglycaemic events	776	58 (7,5)	775	280 (36,13)	RR 0,21 (0,16;0,27), p<0,0001
	545	42 (7,7)	548	209 (38,1)	RR 0,20 (0,15;0,28), p<0,0001
Patients with severe investigator reported hypoglycaemic events (assistance required)	776	1 (0,13)	775	12 (1,55)	OR 0,08 (0,004;0,61), p=0,002
	545	1 (0,2)	548	8 (1,5)	OR 0,21 (0,06;0,78), p=0,038
Patients with investigator reported hypoglycaemic events (any symptomatic, PG < 54 mg/dl)	776	6 (0,77)	775	85 (10,97)	OR 0,16 (0,03;0,17), p<0,0001
	545	2 (0,4)	548	69 (12,6)	OR 0,13 (0,10;0,24), p<0,001
Patients with investigator reported hypoglycaemic events (any symptomatic, PG >=54 and <= 70 mg/dl)	776	20 (2,6)	775	177 (22,8)	RR 0,11 (0,07;0,18), p<0,0001
	545	14 (2,6)	548	137 (25)	RR 0,10 (0,06;0,18), p<0,001
Total with hypoglycemia adverse events (excluding first 12 weeks)	776	46 (5,9)	775	212 (27,4)	RR 0,22 (0,16;0,3), p<0,0001

* Eigene Berechnungen entsprechend Vorgehensweise IQWiG

Quellen: File M4A_46_Boehringer Ingelheim_2012.pdf Tab. 6.88.2.5; IQWiG-Dossierbewertung vom 29.11.2012; Studienreport Tab. 15.3.2:16

Proportion of patients with severe hypoglycaemia events including RR and 95% confidence intervals – FAS Subgroup by categorised HbA1c change from baseline at week 104

	Linagliptin+Metformin		Glimepirid+Metformin		Statistischer Vergleich
	N	Anzahl Patienten mit Ereignissen (%)	N	Anzahl Patienten mit Ereignissen (%)	RR (95%-KI), p-Wert*
Change from Baseline HbA1C (%) <= −0.80	174	0[#]	246	4 (1,6)	0,16 (0,01;2,89), p=0,15
Change from Baseline HbA1C (%) >−0.80 to <=−0.30	175	0	174	2 (1,1)	0,20 (0,01;4,11), p=0,24
Change from Baseline HbA1C (%) >−0.30 to <=0.10	200	0	177	4 (2,3)	0,10 (0,01;1,81), p=0,05
Change from Baseline HbA1C (%) > 0.10	215	1 (0,5)	158	2 (1,3)	0,37 (0,03;4,02), p=0,39

* p-Werte basieren auf Chi-Quadrat-Test
[#] für RR-Berechnung wurde 0,5 in den 0-Zellen addiert

Quelle: File M4A_46_Boehringer Ingelheim_2012.pdf Tab. 6.88.11.2

Frequency [N(%)] of patients with investigator defined hypoglycaemia events by treatment and characteristics of hypoglycaemic events − TS

	Lina	Glim
Number of patients	776 (100.0)	775 (100.0)
Number of pat. with investigator defined hypoglycaemia @ [N (%)]		
No	718 (92.5)	495 (63.9)
Yes	58 (7.5)	280 (36.1)
Number of episodes per patient # [N (%)]		
1	31 (53.4)	70 (25.0)
2 - 3	14 (24.1)	78 (27.9)
>= 4	13 (22.4)	132 (47.1)
Time to onset of first episode # [N (%)]		
<= 7 days	4 (6.9)	33 (11.8)
> 7 days to <= 28 days	7 (12.1)	40 (14.3)
> 28 days	47 (81.0)	207 (73.9)
Minimum glucose level (worst episode) # [N (%)]		
Not measured	7 (12.1)	14 (5.0)
<54 mg/dL	8 (13.8)	101 (36.1)
>=54 and <=70 mg/dL	27 (46.6)	142 (50.7)
>70 mg/dL	16 (27.6)	23 (8.2)
Symptoms of hypoglycaemia (worst episode) # [N (%)]		
No	16 (27.6)	44 (15.7)
Yes	42 (72.4)	236 (84.3)
Assistance required (worst episode) # [N (%)]		
No	57 (98.3)	266 (95.0)
Yes	1 (1.7)	12 (4.3)
Missing	0 (0.0)	2 (0.7)

Quelle: File M4A_1218.20_01-15_study-report-body.pdf Tab. 15.3.2:17

Anzahl der Hypoglykämie-Episoden[§]

	Linagliptin+Metformin		Glimepirid+Metformin		Statistischer Vergleich
	N	Anzahl Patienten mit Ereignissen (%)	N	Anzahl Patienten mit Ereignissen (%)	RR (95%-KI), p-Wert*
investigator reported hypoglycaemic events					
1 Episode	58	31 (53,4)	280	70 (25,0)	RR 2,14 (1,5;2,9), p<0,0001
2-3 Episoden		14 (24,1)		78 (27,9)	RR 0,87 (0,49;1,42), p=0,63
≥4 Episoden		13 (22,4)		132 (47,1)	RR 0,48 (0,27;0,77), p<0,0001
hypoglycaemia by catgorised HbA1c at Week 104 (LOCF)					
<7,0%	290	31 (10,7)	348	152 (43,7)	RR 0,25 (0,17;0,35), p<0,0001
7,0-<8,0%	258	10 (3,9)	229	83 (36,2)	RR 0,11 (0,05;0,2), p<0,0001
8,0-<9,0%	133	12 (9,0)	130	32 (24,6)	RR 0,37 (0,19;0,7), p=0,001
≥9,0%	83	4 (4,8)	50	9 (18,0)	RR 0,27 (0,07;0,9), p=0,017

[§] Anmerkung: Studienvisiten erfolgten in den Wochen 4, 8, 12, 16, 28, 40, 52, 65, 78, 91, 104, d.h. nach Woche 12 fanden Studienvisiten nur noch in 12-Wochen-Abständen statt (d.h. Hypoglykämien seltener erfragt)

* Eigene Berechnungen entsprechend Vorgehensweise IQWiG

Quellen: File M4A_46_Boehringer Ingelheim_2012.pdf Tab. 15.3.2:17, Tab. 15.3.2:18