



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

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

**Lixisenatid**

Vom 5. September 2013

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten .....	20
4. Verfahrensablauf.....	20
5. Beschluss.....	22
6. Anhang.....	36
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	36
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>45</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	45
2. Bewertungsentscheidung .....	45
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>46</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	47
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	51
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	52
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	53
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	54
5.1 Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	54
5.2 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	165
5.3 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH .....	172
5.4 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI) .....	181
5.5 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH .....	187
5.6 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH/Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	199
5.7 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG .....	223

5.8	Stellungnahme der Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG).....	227
5.9	Stellungnahme von Professor Dr. med. Dr. h.c. Reinhard G. Bretzel.....	235
5.10	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	244
5.11	Stellungnahme Prof. Häring, Universität Tübingen .....	257
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>264</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	264
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	282

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Lixisenatid ist der 15. März 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 15. März 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Juni 2013 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Lixisenatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (IQWiG A13-11) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgebrachten 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 bei der Nutzenbewertung von Lixisenatid 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 Lixisenatid gemäß Fachinformation:

Lyxumia® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

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

Metformin, Sulfonylharnstoffe, Gliptine, Glinide, Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone, selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT2-Inhibitoren), Insulin.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

#### 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.

Nachdem die Änderungen in § 6 Abs.1 und 2 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) durch Artikel 4 Nr. 2 des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S.3108 ff.), wird dieses Kriterium bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

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) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

*Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid) + Metformin*

Begründung:

1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika sowie für Insulin.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. 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 Lixisenatid 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<sup>1,2</sup>. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>3</sup>.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 2. Mai 2013) sowie Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) vor.

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

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. 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.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie eine Kombinationstherapie von Metformin und Exenatide für Patienten mit einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> betrachtet. Der pharmazeutische Unternehmer begründet sein Vorgehen mit dem Therapiehinweis zu Exenatide, der besagt, dass Exenatide Patienten vorbehalten bleiben sollte „bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme zu rechnen ist“<sup>4</sup>.

Eine solche Population leitet sich zum einen jedoch nicht aus dem Anwendungsgebiet von Lixisenatid ab. Des Weiteren ist eine Therapie bestehend aus Sulfonylharnstoffen und Metformin auch bei Patienten mit einem BMI > 30 nicht ausgeschlossen.

Zum anderen entspricht das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, eine Patientenpopulation allein auf Basis des BMI festzulegen, nicht der im Therapiehinweis beschriebenen Patientenpopulation, für die im Einzelfall eine Therapie mit Exenatide geeignet ist. Weitere entscheidende Faktoren, die im Therapiehinweis die Patientenpopulation abgrenzen, wie unzureichende Blutzuckereinstellung unter Ausschöpfung einer oralen antidiabetischen Therapie sowie die hohe Wahrscheinlichkeit einer Insulinresistenz, blieben bei der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier abgegrenzten Patientenpopulation unberücksichtigt. Insgesamt liegen somit keine hinreichenden Gründe für die separate Betrachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer definierten Teilpopulation vor.

Die Daten zum Vergleich der Kombinationstherapie Lixisenatid plus Metformin gegenüber Exenatide in Kombination mit Metformin als alternative Vergleichstherapie werden daher bei der Bewertung von Lixisenatid in der Kombinationstherapie aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird als weitere alternative Vergleichstherapie die Kombinationstherapie von Metformin und Humaninsulin für Patienten, für die eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen aufgrund von Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht infrage kommt, betrachtet. Diese Patientengruppe lässt sich anhand der Fachinformationen nicht klar abgrenzen. Gemäß Fachinformation gehören z.B. schwere Leber- oder Nierenschäden zu den Kontraindikationen für eine Sulfonylharnstoff-Therapie. Für Metformin gelten diese jedoch ebenfalls, so dass für diese Patienten auch eine Kombination bestehend aus Lixisenatid und Metformin nicht geeignet ist. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind Sulfonylharnstoffe - unter Beachtung definierter Vorsichtsmaßnahmen - zugelassen. Auch für

---

<sup>4</sup> Anlage IV der AM-Richtlinie, Therapiehinweis zu Exenatide, Seite 64 ff

eine Therapieintensivierung mit Sulfonylharnstoffen bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen besteht keine Kontraindikation.

Darüber hinaus werden im Dossier keine Daten für die vom pharmazeutischen Unternehmer eingegrenzte Patientenpopulation gegenüber der von ihm alternativ als zweckmäßig angesehenen Therapie vorgelegt. Humaninsulin in Kombination mit Metformin ist vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kombination Lixisenatid plus Metformin bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer eingegrenzte Patientengruppe. Zusammenfassend wird die im Dossier beschriebene Patientenpopulation, für die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen nicht infrage kommt, nicht als relevante Teilpopulation im Anwendungsgebiet gesehen.

- b) Add-on Zweifach-Kombinationstherapie mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin), wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

*Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)*

*(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)*

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. 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 Lixisenatid 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<sup>1,2</sup>. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>3</sup>.  
Weiterhin liegt ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) vor.
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. 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.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

- c) Add-on Dreifach-Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika, wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken:

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

*Metformin + Humaninsulin*

*(Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin 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 bzw. Kombinationstherapie unter a) bzw. b)
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 Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Für die Dreifachkombination ist Metformin plus Humaninsulin die zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine Kombination aus drei blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird vom G-BA als nicht zweckmäßig eingestuft, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie in Kombination mit Metformin indiziert ist. Mehrere Alternativen bestehen nicht.

Sofern Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist gegebenenfalls eine Therapie mit Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

- d) Add-on Kombinationstherapie mit Basalinsulin (mit oder ohne Metformin), wenn Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

## *Metformin + Humaninsulin*

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

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

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. 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 Lixisenatid 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<sup>1,2</sup>. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>3</sup>.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Linagliptin (Beschluss vom 16. Mai 2013), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 2. Mai 2013) sowie Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) vor.

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 Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u. a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. In der im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtenden Therapiesituation ist eine Insulintherapie, gegebenenfalls in Kombination mit Metformin, indiziert.

Sofern Metformin gemäß Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Lixisenatid darf aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos nicht in Kombination mit einem Basalinsulin zusammen mit einem Sulfonylharnstoff angewendet werden. Daher wird diese Kombination bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt.

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

### Allgemeine Anmerkungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten:

Der Wirkstoff Lixisenatid wurde für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowohl für die Add-on-Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren, sowie für die Add-on-Kombinationstherapie mit Basalinsulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) zugelassen.

In placebokontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von Lixisenatid hinsichtlich eines moderaten blutzuckersenkenden Effektes<sup>5</sup> gezeigt werden. Hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Lixisenatid zeigten sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kardiale Nebenwirkungen wie Tachykardien<sup>6</sup>.

Vor dem Hintergrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer ist eine valide Bewertung, insbesondere des Sicherheitsprofils von Lixisenatid, nicht möglich. Langzeitdaten für Lixisenatid zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten jedoch dringend erforderlich.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lixisenatid wie folgt bewertet:

- a) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Ein Zusatznutzen von Lixisenatid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit Metformin ist nicht belegt.

#### Begründung:

Für den Vergleich von Lixisenatid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie lagen keine direkt vergleichenden Studien vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] in Kombination mit Metformin) vorgelegt.

Als Brückenkomparatoren für die indirekten Vergleiche ergaben sich durch die vorgelegten Studien Exenatide plus Metformin (indirekter Vergleich 1) sowie Sitagliptin plus Metformin (indirekter Vergleich 2). Hierzu wurden auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels in Kombination mit Metformin 2 Studien herangezogen (Studien GetGoal-X für den indirekten Vergleich 1 und die Studie EFC10780 für den indirekten Vergleich 2). Auf Seiten der Intervention Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin wählte der pharmazeutische Unternehmer die Studien Derosa 2010, Derosa 2011 (indirekter Vergleich 1) und Arechavaleta 2011 (indirekter Vergleich 2).

<sup>5</sup> EPAR Lixisenatid, S. 57 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002445/WC500140449.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002445/WC500140449.pdf)

<sup>6</sup> EPAR Lixisenatid, S. 61

## Indirekter Vergleich 1

Bei der Studie GetGoal-X handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase-III-Studie mit einer primären Studiendauer von 24 Wochen, gefolgt von einer variablen offenen Verlängerungsphase bis zu 52 Wochen. In dieser Studie wurden Patienten untersucht, die trotz Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten (Einschlusskriterium HbA1c  $\geq 7,0$  und  $\leq 10$  % zum Screening-Zeitpunkt). In der Studie wurde eine Behandlung von Lixisenatid in Kombination mit Metformin mit einer Behandlung von Exenatide in Kombination mit Metformin verglichen.

Dabei erhielten Patienten im Interventionsarm eine stabile Metformin-Dosis von 1500 - 3000 mg/Tag sowie Lixisenatid in einer Dosierung von 10  $\mu\text{g}/\text{Tag}$  für 1 Woche, gefolgt von 15  $\mu\text{g}/\text{Tag}$  für eine weitere Woche. Die Erhaltungsdosis betrug ab der dritten Woche bis zum Ende der Behandlungsdauer 20  $\mu\text{g}/\text{Tag}$ . Dieses Titrationsschema folgt nicht den Empfehlungen der Fachinformation für Lixisenatid. Gemäß Fachinformation wird die Lixisenatid-Behandlung mit einer Dosis von 10  $\mu\text{g}/\text{Tag}$  begonnen; ab dem 15. Tag beträgt die Dosis 20  $\mu\text{g}/\text{Tag}$ . Der Titrationsschritt von 15  $\mu\text{g}/\text{Tag}$  mit Beginn der 2. Behandlungswoche, wie er in der Studie GetGoal-X vorgenommen wurde, ist demnach nicht vorgesehen.

Bei den Studien Derosa 2010 und Derosa 2011 handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, einfach verblindete Studien mit einer Studiendauer von je 12 Monaten, an der ausschließlich Patienten mit einem BMI  $> 25 \text{ kg}/\text{m}^2$  und  $< 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  teilgenommen haben, bei denen trotz Metformin-Behandlung in einer mittleren Dosierung von 1000 - 2000 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Ausgangswert  $> 8,0$  %. In den Studien wurde eine Therapie von Exenatide in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination aus Glimepirid mit Metformin (Studie Derosa 2011) bzw. Glibenclamid mit Metformin (Studie Derosa 2010) untersucht.

Diese Studien sind jedoch nicht für einen indirekten Vergleich geeignet, da die Dosierung der Sulfonylharnstoffe nicht zulassungskonform erfolgte. In der Studie Derosa 2011 betrug die initiale Glimepirid-Dosierung 3-mal täglich 1 mg, nach 4 Wochen erfolgte eine Dosiserhöhung auf die Erhaltungsdosis von 3-mal täglich 2 mg. In der Studie Derosa 2010 lag die initiale Glibenclamid-Dosis bei 3-mal täglich 2,5 mg für vier Wochen, die Erhaltungsdosis betrug 5 mg<sup>7</sup> 3-mal täglich.

Diese Titrationen erfolgten unabhängig vom jeweils gemessenen Blutzuckerwert und ohne Berücksichtigung eines individuellen Hypoglykämierisikos. Alle Patienten wurden mit der maximal zugelassenen Dosierung von 6 mg/Tag Glimepirid bzw. 15 mg Glibenclamid/Tag behandelt.

Gemäß Fachinformation soll die Sulfonylharnstoff-Therapie jedoch einschleichend und mit einer niedrigen Dosierung erfolgen. Eine weitere Dosiserhöhung soll in Abhängigkeit von der diabetischen Stoffwechsellage schrittweise auf die therapeutisch erforderliche Dosis erfolgen.

Somit entsprachen in den Studien Derosa 2011 und Derosa 2010 weder die initiale Dosierung noch die Titration der Zulassung von Glimepirid bzw. Glibenclamid. Darüber hinaus erscheint fraglich, ob tatsächlich für alle Patienten die maximale Sulfonylharnstoff-Dosierung erforderlich war, oder eine niedrigere Dosierung ausreichend gewesen wäre. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die intensive antidiabetische Therapie, wie sie in diesen Studien für die Sulfonylharnstoffe erfolgte, zu einer Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu

---

<sup>7</sup> In der Studie wurde die nicht mikronisierte Form verwendet. 15 mg entsprechen 10,5 mg der in Deutschland gängigen mikronisierten Form.

Hypoglykämien, zuungunsten der Sulfonylharnstoffe führt, wohingegen für Lixisenatid eine gegenüber der Fachinformation schonendere Aufdosierung erfolgte.

Ungeachtet dessen lag der als Einschlusskriterium für die Studie GetGoal-X gewählte untere Wert des HbA1c von 7,0 % bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war.

Insgesamt kann somit auf Basis dieses indirekten Vergleichs keine Aussage zum Zusatznutzen von Lixisenatid in der Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid) getroffen werden.

## **Indirekter Vergleich 2**

Bei der Studie EFC10780 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit einer Studiendauer von 24 Wochen. In dieser Studie wurden Patienten mit einem BMI > 30 im Alter von 18 bis 50 Jahren, einem HbA1c-Ausgangswert von  $\geq 7\%$  und  $< 10\%$  (HbA1c-Mittelwert zu Studienbeginn 8,3 %) sowie einer bestehenden, stabilen Metformin-Dosis (mind. 1500 mg/Tag) untersucht. In dieser Studie wurde eine Behandlung von Lixisenatid in Kombination mit Metformin mit einer Behandlung von Sitagliptin in Kombination mit Metformin verglichen. Wie auch in der Studie GetGoal-X erhielten Patienten im Interventionsarm Lixisenatid in einer Dosierung von 10 µg einmal täglich für 1 Woche, gefolgt von 15 µg/Tag für eine weitere Woche. Die Erhaltungsdosis betrug ab der dritten Woche bis zum Ende der Behandlungsdauer 20 µg/Tag. Dieses Titrationsschema entspricht - wie bereits zur Studie GetGoal-X auf Seite 10 ausgeführt - nicht gänzlich den Empfehlungen der Fachinformation für Lixisenatid.

Bei der Studie Arechavaleta 2011 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit einer Studiendauer von 30 Wochen, in der eine Behandlung von Sitagliptin plus Metformin gegenüber einer Behandlung von Glimepirid plus Metformin bei Patienten untersucht wurde, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle (HbA1c-Ausgangswert  $\geq 6,5\%$  und  $\leq 9,0\%$ ) unter einer stabilen Metformin-Behandlung (mindestens 1500 mg/Tag) aufwiesen. Das mittlere Alter der Patienten lag in dieser Studie bei ca. 56 Jahren, der mittlere HbA1c-Wert zu Studienbeginn betrug 7,5 %.

Diese Studien sind jedoch nicht für einen indirekten Vergleich geeignet, da sich die in den Studien beobachteten Patientenpopulationen studienübergreifend hinsichtlich des Alters, des Körpergewichts, des Ausgangs-HbA1c-Wertes und der Geschlechterverteilung voneinander unterscheiden. In der Studie EFC10780 wurden junge, übergewichtige Patienten eingeschlossen (mittleres Alter 43,4 Jahre (Sitagliptin/Metformin-Population) bzw. 42,7 Jahre (Lixisenatid-Population); mittlerer BMI: 36,8 kg/m<sup>2</sup>), während das mittlere Alter der Patienten in der Studie Arechavaleta 2011 deutlich höher bei ca. 56,3 Jahren und der mittlere BMI bei 29,7 (Sitagliptin/Metformin-Population) bzw. 30,2 kg/cm<sup>2</sup> in der Glimepirid/Metformin-Population lagen.

Insbesondere die Unterschiede im mittleren HbA1c-Wert zu Studienbeginn führen dazu, dass die resultierenden Therapieeffekte, u.a. hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, nicht valide interpretierbar sind, da davon auszugehen ist, dass ein Vergleich unterschiedlicher Patientenpopulationen und unterschiedlicher Therapiesituationen erfolgt. Dabei ist nicht allein der Unterschied der HbA1c-Werte zu Studienbeginn an sich zu kritisieren, sondern die damit in Zusammenhang stehenden zu erwartenden Unterschiede im Ausmaß der Blutzuckersenkung über den weiteren Studienverlauf und somit auch der Hypoglykämierisiken. So

ist bei einem höheren HbA1c-Ausgangswert eine vergleichsweise stärker ausgeprägte absolute Senkung im Vergleich zu einem niedrigeren Ausgangswert möglich. Dies wird durch den Vergleich der durchschnittlichen HbA1c-Senkung durch den in beiden Studien EFC10780 und Arechavaleta 2011 verwendeten Brückenkomparator Sitagliptin plus Metformin bestätigt: Während in der Studie EFC10780 eine durchschnittliche HbA1c-Senkung unter Sitagliptin/Metformin von 0,7 % (HbA1c-Ausgangswert 8,1 %) erreicht wurde, betrug die Senkung in der Studie Arechavaleta 2011 (HbA1c-Ausgangswert 7,5 %) ca. 0,4 %. Die blutzuckersenkende Wirkung von Lixisenatid im Vergleich zu Glimperid kann daher auf Basis dieses vorgelegten indirekten Vergleichs nicht bewertet werden.

Auch die für den Brückenkomparator 2 beobachteten unterschiedlichen Hypoglykämieraten in den beiden Studien bestätigen den Einfluss unterschiedlicher HbA1c-Werte auf den Therapieeffekt: Während in der Studie Arechavaleta 2011 7 % der mit Sitagliptin plus Metformin behandelten Patienten (Brückenkomparator 2) eine symptomatische Hypoglykämie aufwiesen, sind es in der Studie EFC10780 im entsprechenden Vergleichsarm (Sitagliptin/Metformin-Arm) nur 2 %. Somit ist auch eine valide Bewertung der Hypoglykämien auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs nicht möglich.

Ungeachtet dessen lagen die als Einschlusskriterium für die Studien EFC10780 und Arechavaleta 2011 gewählten unteren Werte des HbA1c von 7,0 % bzw. 6,5 % bereits in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war.

Der Anteil der Patienten in der Studie Arechavaleta 2011, die einen HbA1c-Wert < 7 % zu Studienbeginn aufwiesen, betrug 23 %. Insbesondere bei diesen Patienten - die in der Studie EFC10780 explizit nicht eingeschlossen wurden - kann eine Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sein.

Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die studienübergreifende Heterogenität der Patientenpopulationen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte hat und die beobachteten Therapieeffekte somit nicht allein auf die eingesetzten Wirkstoffe, sondern auf die beschriebenen Unterschiede der Patientenkollektive zurückzuführen sind, so dass eine valide Interpretation der Ergebnisse daher nicht möglich ist.

In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für die Kombination von Lixisenatid plus Metformin kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Lixisenatid kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimperid) - festgestellt wird.

b) Add-on Kombinationstherapie mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin), wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Für Patienten, bei denen eine Therapie mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin) zusammen mit Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie bestehend aus einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin) in Kombination mit Lixisenatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid bzw. Glimperid) + Metformin bzw. Sulfonylharnstoff + Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist) geeignet gewesen wäre.

c) Add-on Dreifach-Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika, wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichen senken:

Für Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie mit zwei oralen Antidiabetika zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Begründung:

Für diese Konstellation betrachtet der pharmazeutische Unternehmer die Kombination Lixisenatid plus Metformin und Sulfonylharnstoffe und benennt eine basalunterstützte orale Therapie (BOT), bestehend aus Basalinsulin in Kombination mit oralen Antidiabetika (Metformin und Sulfonylharnstoff), als zweckmäßige Vergleichstherapie. Begründet wird dies vom pharmazeutischen Unternehmer damit, dass dieses von ihm vorgeschlagene Therapieschema im Versorgungsalltag häufig Anwendung findet und beruft sich darüber hinaus auf Leitlinien<sup>8,9</sup>, in denen eine BOT erst nach dem Versagen von zwei oralen Antidiabetika empfohlen wird. Der pharmazeutische Unternehmer weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, der für diese Indikation Humaninsulin in Kombination mit Metformin, ggf. Humaninsulin allein, wenn die zusätzliche Gabe von Metformin unverträglich oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht mehr ausreichend wirksam ist, benannt hat.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen<sup>10</sup>. Eine Dreifachkombination wird in den vom pharmazeutischen Unternehmer zitierten Leitlinien nicht empfohlen, vielmehr wird zur Dreifachkombination angemerkt, dass die Evidenz hierzu begrenzt ist. Des Weiteren wird eine BOT dahingehend spezifiziert, dass primär Metformin zusätzlich zu einem Basalinsulin empfohlen wird und nicht eine Kombination mit zwei oralen Antidiabetika. Auch ist nach Versagen einer Kombinationstherapie aus zwei oralen Antidiabetika im Rahmen einer Therapieeskalation nicht zwingend die Fortführung der bisherigen Therapie, sondern vielmehr ein Austausch einzelner Behandlungs-Komponenten gegen Basalinsulin möglich<sup>8,9</sup>.

Zusammenfassend wird der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gefolgt. Da somit keine Nachweise für die Nutzenbewertung von Lixisenatid in der Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika (Metformin und Sulfonylharnstoffen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin, ggf. nur Humaninsulin vorliegen, gilt der Zusatznutzen von Lixisenatid als nicht belegt.

---

<sup>8</sup> Matthei s et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft. 10.2008

<sup>9</sup> Matthei s et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Diabetologie und Stoffwechsel 2009; 4 (1):32-64.

<sup>10</sup> Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. 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 Jun;55(6):1577-96

- d) Add-on Kombinationstherapie mit einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin), wenn Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Für Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt, ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit Metformin, ggf. nur Humaninsulin) nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer werden in dieser Patientengruppe für die Betrachtung des Zusatznutzens zwei Teilpopulationen unterschieden: zum einen Patienten, die mit Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin allein behandelt wurden und zum anderen Patienten, die mit Lixisenatid in Kombination mit einem Basalinsulin und Metformin behandelt wurden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Metformin und Humaninsulin festgelegt. Für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Patientengruppe wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht betrachtet.

Für den Vergleich von Lixisenatid in Kombination mit einem Basalinsulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie lagen keine direkt vergleichenden Studien vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über die Verkettung von zwei Brückenkomparatoren (Basalinsulin plus orale Antidiabetika bzw. Premix-Insulin plus orale Antidiabetika) durchgeführt. Hierzu wurden insgesamt fünf Studien vorgelegt. Auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels wurde die Studie GetGoal-L eingeschlossen, für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Studien Robbins 2007, Ligthelm 2011, Rosenstock 2008 sowie Fritsche 2010.

Der G-BA erachtet die vorgelegten Studien und somit den indirekten Vergleich jedoch als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. In der Studie von Ligthelm 2011 war eine zusätzliche Anwendung von Insulinsekretagoga (Sulfonylharnstoffen oder Gliniden) und Glitazonen möglich. Dies entspricht jedoch nicht der Vergleichstherapie in der Studie GetGoal-L, in der lediglich die Anwendung von Basalinsulin und ggf. Metformin (sowie Placebo) erfolgte. Die Intervention Basalinsulin + Metformin + Sulfonylharnstoffe /Glinide + ggf. Glitazone der Studie Ligthelm 2011 ist somit nicht als Brückenkomparator geeignet. In der Studie Rosenstock 2008 entspricht die Intervention (Insulin Glargin + Insulin lispro + ggf. Metformin + ggf. Glitazone) durch den zusätzlichen Einsatz von Glitazonen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch die Vergleichstherapie (Premix-Insulin + ggf. Metformin + ggf. Glitazone) in der Studie Rosenstock 2008 entspricht durch die zusätzliche Gabe von Glitazonen nicht dem Brückenkomparator 2 der Studie Robbins 2007 (Premix-Insulin + Metformin).

Es ist unklar, ob bzw. welche Wechselwirkungen die zusätzliche Gabe der Insulinsekretagoga und Glitazone mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hervorrufen und in welchem Ausmaß diese zusätzliche Gabe einen Einfluss auf den therapeutischen Effekt der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass ein Behandlungseffekt der Glitazone zusätzlich zur Intervention Humaninsulin ggf. plus Metformin zum Tragen kommt, ist es mit diesem Vergleich nicht möglich, den Effekt von Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin ggf. plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ggf. plus Metformin abzuschätzen. Diese Studien eignen sich somit nicht

für einen indirekten Vergleich von Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin und ggf. Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auch die Studien Robbins 2007 und Fritsche 2010 sind für einen indirekten Vergleich nicht geeignet.

Zum einen wurden in den Studien unterschiedliche Therapiestrategien verfolgt. Während in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (GetGoal-L) die Dosis des Basalinsulins weitgehend unverändert fortgeführt werden sollte (Abweichungen von  $\pm 20\%$  erlaubt), d.h. die Optimierung des eingesetzten Therapieregimes nicht darauf ausgerichtet war, einen vorgegebenen Blutzuckerzielwert zu erreichen, waren in den Studien von Robbins 2007 und Fritsche 2010 die Insulin-Dosierungen an den gemessenen Blutglukosewert bis zur Erreichung des jeweils vorgegebenen Zielwertes (Robbins 2007:  $<120$  mg/dl bzw. Fritsche 2010:  $\leq 110$  mg/dl) anzupassen. Es kann daher, insbesondere aufgrund eines zu erwartenden unterschiedlichen blutzuckersenkenden Potentials nicht ausgeschlossen werden, dass beobachtete Effekte auf die unterschiedlichen Therapiestrategien und nicht auf die verwendeten Wirkstoffkombinationen zurückzuführen sind.

Des Weiteren unterscheiden sich die in den Studien GetGoal-L, Robbins 2007 und Fritsche 2010 untersuchten Patienten hinsichtlich ihrer antidiabetischen Vorbehandlung. In den Studien Get-Goal-L und Fritsche 2010 waren Patienten eingeschlossen, die mit einer stabilen Insulin-Dosierung bzw. Insulin-Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht hatten, wohingegen in der Studie Robbins 2007 eine unzureichende Behandlung mit einem Insulin nicht als Einschlusskriterium gefordert wurde. Darüber hinaus erhielten ca. 21 % der in der Studie Robbins 2007 untersuchten Patienten vor Studienbeginn keine Vorbehandlung mit einem Insulin, sondern mit oralen Antidiabetika. Somit entsprachen diese Patienten nicht der relevanten Zielpopulation der Patienten, die mit Basalinsulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) keine ausreichende Blutzuckersenkung erreichten. Aufgrund der unterschiedlichen Vorbehandlungen ist davon auszugehen, dass sich die Patienten der Studie GetGoal-L sowie Robbins 2007 in unterschiedlichen Stadien ihrer Diabetes-Erkrankung befinden, was zu unterschiedlichen Therapieeffekten in den Studien führen kann.

Zum anderen wurden in die Studie Robbins 2007 im Vergleich zu den Studien GetGoal-L und Fritsche 2010 Patienten mit unterschiedlichen HbA1c-Ausgangswerten eingeschlossen (mittlerer HbA1c 7,8 % in Studie Robbins 2007 / 8,4 % bzw. 8,5 % in Studie Fritsche 2010 bzw. GetGoal-L). Dabei ist nicht allein der Unterschied der HbA1c-Werte zu Studienbeginn an sich zu kritisieren, sondern die damit in Zusammenhang stehenden Unterschiede in der Blutzuckersenkung über den Studienverlauf und somit auch der Hypoglykämierisiken. So ist bei einem höheren HbA1c-Ausgangswert eine vergleichsweise stärker ausgeprägte absolute Senkung im Vergleich zu einem niedrigeren Ausgangswert möglich. Dies wird durch den Vergleich der durchschnittlichen HbA1c-Senkung durch den in beiden Studien verwendeten Brückenkompator Premix-Insulin ggf. in Kombination mit Metformin bestätigt. Während in der Studie Robbins 2007 eine durchschnittliche HbA1c-Senkung von 0,7 % (Ausgangswert 7,8 % HbA1c) erreicht wurde, betrug die Senkung in der Studie Fritsche 2010 1 % (HbA1c-Ausgangswert 8,5 %). Die blutzuckersenkende Wirkung von Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin im Vergleich zu Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin kann daher durch den vorgelegten indirekten Vergleich nicht verglichen werden.

Auch die für den Brückenkompator 1 (Basalinsulin plus Metformin) beobachteten unterschiedlichen Hypoglykämieraten in den Studien GetGoal-L sowie Robbins 2007 bestätigen die Heterogenität der Patientenpopulation und damit – ebenso wie durch die unterschiedlichen Therapiestrategien in den Studien GetGoal-L und Robbins 2007 bedingt- der Hypoglykämierisiken: Während in der Studie Robbins 2007 48 % der mit Basalinsulin plus Metformin

behandelten Patienten (Brückenkomparator 1) eine Hypoglykämie aufwiesen, sind es in der Studie GetGoal-L im entsprechenden Vergleichsarm 22 %. Somit ist eine valide Bewertung der Hypoglykämien auf Basis dieses vorgelegten indirekten Vergleichs nicht möglich.

Des Weiteren weichen die Operationalisierungen einzelner Endpunkte, z.B. Hypoglykämien, in den Studien voneinander ab. Bei der Erfassung von Hypoglykämien hat die Definition eines hypoglykämischen Ereignisses jedoch einen großen Einfluss auf die Zuverlässigkeit der Ergebnisse, um subjektive Interpretationen und ungewollte Einflussnahmen zu reduzieren und ist daher bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Diese beschriebenen Unterschiede, insbesondere im mittleren HbA1c-Wert zu Studienbeginn, führen dazu, dass die resultierenden Therapieeffekte, u.a. hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, nicht valide interpretierbar sind, da insgesamt von einem Vergleich unterschiedlicher Patientenpopulationen in unterschiedlichen Krankheitsstadien bzw. einem Vergleich verschiedener Therapiesituationen auszugehen ist.

In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen Mängel sind die vorliegenden Studien nicht für einen indirekten Vergleich und somit insgesamt für die Bewertung eines Zusatznutzens von Lixisenatid in Kombination mit Insulin geeignet. In der Gesamtschau ergibt sich daher kein Zusatznutzen von Lixisenatid in der Kombination mit einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin).

## 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.

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können.

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 21. Februar 2013 angegebenen Patientenzahlen für die Kombination mit Metformin sowie für die Add-on Dreifach-Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika dem Beschluss zugrunde. Für die Add-on Zweifachkombination mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin) wurden die Patienten berücksichtigt, die für eine Kombination aus einem Sulfonylharnstoff und einem anderen oralen Antidiabetikum infrage kommen. Für diese Patientenpopulation, sowie für die Add-on Kombination mit einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) wurden die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin vom 6. Juni 2013 - angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Für die Kombinationstherapie von Lixisenatid mit Dipeptidylpeptidase-4- (DPP-4-) Inhibitoren liegen bislang keine Studien vor.

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (u.a. Lixisenatid) wird mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollen über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

In einer aktuellen Stellungnahme der EMA wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer GLP-1-basierten Therapie (u.a. Lixisenatid) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch nicht abschließend bewertet werden kann.

#### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. August 2013).

##### Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. / Fertipens 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.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Lixisenatid wird eine einmal tägliche Dosierung von 20 µg (Erhaltungsdosis) empfohlen. Laut Fachinformation enthält jeder Fertipen 14 Einzeldosen á 20 µg.

Für die Kombination Lixisenatid plus Metformin sind keine Dosisanpassungen für Metformin erforderlich.

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 Glimperid beträgt 1 mg pro Tag, bei ausreichender Stoffwechseleinstellung ist diese Dosierung beizubehalten. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

Für Metformin in Kombination mit Insulin 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.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. 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 den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation<sup>11</sup> liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 – 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 75,6 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

#### Kosten:

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

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,85 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen (bzw. Fertigpens für Lixisenatid) nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen (Fertigpens für Lixisenatid) wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Für die Kombination von Lixisenatid mit Insulin bzw. Metformin mit Insulin wurde bei den Kosten für die Insulintherapie die Kosten für Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt.

Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin oder einer Metformin-Unverträglichkeit 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. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder

---

<sup>11</sup> Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen und Lanzetten 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, diese zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht 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 und Lanzetten 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 20. Dezember 2011, eingegangen am 23. Dezember 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 22. Februar 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. Februar 2013 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 15. März 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 Verfo des Wirkstoffs Lixisenatid ist der 15. März 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. März 2013 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 Lixisenatid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Juni 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Juni 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Juli 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Juli 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 27. August 2013 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. September 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	31. Januar 2012 14. Februar 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Juli 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. Juli 2013 13. August 2013 20. August 2013	Beratungen über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2013	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. September 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. September 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 - Be- schlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstof- fen nach § 35a SGB V – Lixisenatid**

Vom 5. September 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. September 2013 beschlos-  
sen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versor-  
gung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009  
(BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. August 2013 (BAnz AT  
28.08.2013 B3), wie folgt zu ändern:

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

## Lixisenatid

Beschluss vom: 5. September 2013

In Kraft getreten am: 5. September 2013

BAnz AT 02.10.2013 B4

### Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Lyxumia® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Add-on Zweifach-Kombination mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin), wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

*(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)*

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Add-on Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin

*(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)*

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin:**

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

- d) Add-on Kombination mit einem Basalinsulin mit oder ohne Metformin, wenn Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin

*(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)*

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

- a) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Anzahl: ca. 634 600 Patienten

- b) Add-on Zweifach-Kombination mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin), wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Anzahl: ca. 35 900 Patienten

- c) Add-on-Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken

Anzahl: ca. 62 400 Patienten

- d) Add-on Kombination mit einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin), wenn Insulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Anzahl: ca. 170 100 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 Lyxumia® (Wirkstoff: Lixisenatid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Juli 2013): [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002445/WC500140401.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf)

Für die Kombinationstherapie von Lixisenatid mit Dipeptidylpeptidase-4- (DPP-4-) Inhibitoren liegen bislang keine Studien vor.

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (u.a. Lixisenatid) wird mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollen über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

In einer aktuellen Stellungnahme der EMA wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer GLP-1-basierten Therapie (u.a. Lixisenatid) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch nicht abschließend bewertet werden kann.

#### 4. Therapiekosten

- a) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt:

##### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Metformin</b>				
Lixisenatid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin)</b>				
Glibenclamid bzw.	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	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>12,13</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) <sup>12</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Metformin</b>			
Lixisenatid	20 µg	6 Fertipens <sup>14</sup>	27 Fertipens
Metformin	1000 mg	180	365 - 1095
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin)</b>			
Glibenclamid <sup>15</sup> bzw.	3,5 mg	180	182,5 - 1095
Glimepirid	1 - 6 mg	180	365
Metformin <sup>16</sup>	1000 mg	180	365 - 1095 Tabletten

<sup>12</sup> jeweils größte Packung

<sup>13</sup> Tabletten, wenn nicht anders angegeben

<sup>14</sup> jeder Fertipen enthält 3 ml Lösung, dies entspricht laut Fachinformation 14 Einzeldosen (à 20 µg/0,2 ml) pro Fertipen.

<sup>15</sup> für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 - 10,5 mg

<sup>16</sup> für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1 - 3 g

## Kosten:

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>17</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Metformin		
Lixisenatid	324,29 €	282,79 € [1,85 € <sup>18</sup> ; 39,65 € <sup>19</sup> ]
Metformin <sup>20</sup>	18,78 €	16,31 € [1,85 € <sup>17</sup> ; 0,62 € <sup>18</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin)		
Glibenclamid <sup>19</sup> bzw. Glimepirid <sup>19</sup>	14,93 € 16,87 € - 82,53 €	12,77 € [1,85 € <sup>17</sup> ; 0,31 € <sup>18</sup> ] 14,55 € - 75,02 € [1,85 € <sup>17</sup> ; 0,47 € - 5,66 € <sup>18</sup> ]
Metformin <sup>19</sup>	18,78 €	16,31 € [1,85 € <sup>17</sup> ; 0,62 € <sup>18</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:** keine

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Metformin	
Lixisenatid + Metformin	1305,63 € - 1371,77 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin)	
Glibenclamid + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin	46,02 € - 176,90 € 62,58 € - 251,34 €

<sup>17</sup> jeweils größte Packung

<sup>18</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>19</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>20</sup> Festbetrag

- b) Add-on Zweifach-Kombination mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin), wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

**Behandlungsdauer:**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum (außer Metformin) <sup>21</sup>				
Lixisenatid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid bzw. Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin)				
Glibenclamid bzw. Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

**Verbrauch:**

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>112, 113</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) <sup>113</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum (außer Metformin) <sup>21</sup>			
Lixisenatid	20 µg	6 Fertigpens <sup>114</sup>	27 Fertigpens
Glibenclamid <sup>115</sup> bzw. Glimepirid	3,5 mg 1 mg - 6 mg	180 180	182,5 - 1095 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin			
Glibenclamid <sup>14</sup> bzw. Glimepirid	3,5 mg 1 mg - 6 mg	180 180	182,5 - 1095 365
Metformin <sup>116</sup>	1000 mg	180	365 - 1095

<sup>21</sup> Beispielhaft für weitere Antidiabetika sind Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) genannt.

## Kosten:

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>112</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum (außer Metformin)		
Lixisenatid	324,29 €	282,79 € [1,85 € <sup>18</sup> ; 39,65 € <sup>19</sup> ]
Glibenclamid <sup>120</sup> bzw. Glimepirid <sup>19</sup>	14,93 €  16,87 € - 82,53 €	12,77 € [1,85 € <sup>17</sup> ; 0,31 € <sup>18</sup> ] 14,55 € - 75,02 € [1,85 € <sup>17</sup> ; 0,47 € - 5,66 € <sup>18</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin)		
Glibenclamid <sup>19</sup> bzw. Glimepirid <sup>19</sup>	14,93 €  16,87 € - 82,53 €	12,77 € [1,85 € <sup>17</sup> ; 0,31 € <sup>18</sup> ] 14,55 € - 75,02 € [1,85 € <sup>17</sup> ; 0,47 € - 5,66 € <sup>18</sup> ]
Metformin <sup>19</sup>	18,78 €	16,31 € [1,85 € <sup>17</sup> ; 0,62 € <sup>18</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:** keine

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Lixisenatid + Glibenclamid bzw. Glimepirid	1285,50 € - 1350,24 € bzw. 1302,06 € - 1424,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin)	
Glibenclamid + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin	46,02 € - 176,90 € 62,58 € - 251,34 €

- c) Add-on Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senken:

**Behandlungsdauer:**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel in Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika<sup>22</sup></b>				
Lixisenatid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid bzw. Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin)</b>				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist</b>				
<b>Konventionelle Insulintherapie</b> Mischinsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>22</sup> Beispielhaft für weitere Antidiabetika in der Lixisenatid-Add-on Dreifachkombinationstherapie sind Metformin + Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) genannt.

## Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>112, 113</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) <sup>12</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel in Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika <sup>21</sup>			
Lixisenatid	20 µg	6 Fertigpens <sup>114</sup>	27 Fertigpens
Metformin <sup>116</sup>	1000 mg	180	365 - 1095
Glibenclamid <sup>115</sup> bzw.	3,5 mg	180	182,5 - 1095
Glimepirid	1 mg - 6 mg	180	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin)			
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>23</sup>	100 I.E. / ml	3000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.
Metformin <sup>15</sup>	1000 mg	180	365 - 1095
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
<b>Konventionelle Insulintherapie</b>			
Mischinsulin <sup>22</sup>	100 I.E. / ml	3000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.

## Kosten:

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>117</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel in Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika <sup>21</sup>		
Lixisenatid	324,29 €	282,79 € [1,85 € <sup>118</sup> ; 39,65 € <sup>119</sup> ]
Metformin <sup>120</sup>	18,78 €	16,31 € [1,85 € <sup>118</sup> ; 0,62 € <sup>119</sup> ]
Glibenclamid <sup>120</sup> bzw.	14,93 €	12,77 € [1,85 € <sup>118</sup> ; 0,31 € <sup>119</sup> ]
Glimepirid <sup>120</sup>	16,87 € - 82,53 €	14,55 € - 75,02 € [1,85 € <sup>118</sup> ; 0,47 € - 5,66 € <sup>119</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin)		
Humaninsulin <sup>120</sup> (NPH-Insulin)	89,64 €	81,57 € [1,85 € <sup>118</sup> ; 6,22 € <sup>119</sup> ]
Metformin <sup>120</sup>	18,78 €	16,31 € [1,85 € <sup>118</sup> ; 0,62 € <sup>119</sup> ]

<sup>23</sup> durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E. / kg KG / Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“)

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>117</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
<b>Konventionelle Insulintherapie</b> Mischinsulin <sup>120</sup>	89,64 €	81,57 € [1,85 € <sup>118</sup> ; 6,22 € <sup>119</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten / Packung <sup>24</sup>	Anzahl / Tag	Verbrauch / Jahr	Kosten / Jahr
Kombinations- therapie mit Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzucker- teststreifen	13,90 €	1 - 3	365 - 1095	101,47 € - 304,41 €
	Lanzetten	3,80 €	1 - 3	365 - 1095	6,94 € - 20,80 €

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel in Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika <sup>21</sup>	
Lixisenatid + Metformin + Glibenclamid bzw. Glimepirid	1318,58 € - 1449,46 € bzw. 1335,13 € - 1523,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin, ggf. nur Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,21 € - 849,49 €
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	375,14 € - 750,28 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Blutzuckerteststreifen)	101,47 € - 304,41 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Lanzetten)	6,94 € - 20,80 €

<sup>24</sup> Anzahl Teststreifen / Packung= 50 St.; Anzahl Lanzetten = 200 St. / Packung, Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe; Stand: 15. August 2013

- d) Add-on Kombinationstherapie mit einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin), wenn Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt:

**Behandlungsdauer:**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Basalinsulin und ggf. Metformin</b>				
Lixisenatid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
ggf. Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin, ggf. nur Humaninsulin)</b>				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist</b>				
<b>Konventionelle Insulintherapie</b> Mischinsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

**Verbrauch:**

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) <small>112, 113</small>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) <sup>113</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Basalinsulin und ggf. Metformin</b>			
Lixisenatid	20 µg	6 Fertigpens	27 Fertigpens
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>23</sup>	100 I.E. / ml	3000 I.E.	13 797 I.E. - 27 594 I.E.
Ggf. Metformin <sup>116</sup>	1000 mg	180	365 - 1095
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin, ggf. nur Humaninsulin)</b>			
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>23</sup>	100 I.E. / ml	3000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.
Metformin <sup>116</sup>	1000 mg	180	365 - 1095
<b>Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist</b>			
<b>Konventionelle</b>			

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) <small>112, 113</small>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) <sup>113</sup>
<b>Insulintherapie</b>			
Mischinsulin <sup>23</sup>	100 I.E. / ml	3000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.

**Kosten:**

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>112</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Basalinsulin und ggf. Metformin</b>		
Lixisenatid	324,29 €	282,79 € [1,85 € <sup>118</sup> ; 39,65 € <sup>119</sup> ]
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>120</sup>	89,64 €	81,57 € [1,85 € <sup>118</sup> ; 6,22 € <sup>119</sup> ]
Ggf. Metformin <sup>120</sup>	18,78 €	16,31 € [1,85 € <sup>118</sup> ; 0,62 € <sup>119</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin +Metformin, ggf. nur Humaninsulin</b>		
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>120</sup>	89,64€	81,57 € [1,85 € <sup>118</sup> ; 6,22 € <sup>119</sup> ]
Ggf. Metformin <sup>120</sup>	18,78 €	16,31 € [1,85 € <sup>118</sup> ; 0,62 € <sup>119</sup> ]
<b>Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist</b>		
<b>Konventionelle Insulintherapie</b>		
Mischinsulin <sup>120</sup>	89,64 €	81,57 € [1,85 € <sup>118</sup> ; 6,22 € <sup>119</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine**

## Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Basalinsulin + ggf. Metformin	
Lixisenatid + Humaninsulin (NPH-Insulin)	1647,69 € - 2022,82 €
Ggf. Lixisenatid + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	1680,76 € - 2122,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,21 € - 849,49 €
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	375,14 € - 750,28 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. September 2013 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. September 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 5. September 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. September 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 15. August 2013 (BAnz AT 28.08.2013 B3), wie folgt zu ändern:

I.

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

**Lixisenatid**

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Lyxumia<sup>®</sup> wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Add-on Zweifach-Kombination mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin), wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

*(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)*

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Add-on Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin

*(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)*

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

- d) Add-on Kombination mit einem Basalinsulin mit oder ohne Metformin, wenn Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin

*(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)*

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



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

- a) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Anzahl: ca. 634 600 Patienten

- b) Add-on Zweifach-Kombination mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin), wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Anzahl: ca. 35 900 Patienten

- c) Add-on Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Anzahl: ca. 62 400 Patienten

- d) Add-on Kombination mit einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin), wenn Insulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Anzahl: ca. 170 100 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 Lyxumia® (Wirkstoff: Lixisenatid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Juli 2013): [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002445/WC500140401.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf)

Für die Kombinationstherapie von Lixisenatid mit Dipeptidylpeptidase-4-(DPP-4)-Inhibitoren liegen bislang keine Studien vor.

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (u. a. Lixisenatid) wird mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollen über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

In einer aktuellen Stellungnahme der EMA wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer GLP-1-basierten Therapie (u. a. Lixisenatid) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch nicht abschließend bewertet werden kann.

### 4. Therapiekosten

- a) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
--------------------------	------------------	--	---------------------------------------	--------------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Metformin

Lixisenatid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin)

Glibenclamid bzw.	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	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>1,2</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) <sup>2</sup>
--------------------------	------------	--	---

Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Metformin

Lixisenatid	20 µg	6 Fertigpens <sup>3</sup>	27 Fertigpens
-------------	-------	---------------------------	---------------

<sup>1</sup> jeweils größte Packung

<sup>2</sup> Tabletten, wenn nicht anders angegeben

<sup>3</sup> jeder Fertigpen enthält 3 ml Lösung, dies entspricht laut Fachinformation 14 Einzeldosen (à 20 µg/0,2 ml) pro Fertigpen.



Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>1, 2</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) <sup>3</sup>
Metformin	1 000 mg	180	365 – 1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin)			
Glibenclamid <sup>4</sup> bzw.	3,5 mg	180	182,5 – 1 095
Glimepirid	1 – 6 mg	180	365
Metformin <sup>5</sup>	1 000 mg	180	365 – 1 095

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>6</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Metformin		
Lixisenatid	324,29 €	282,79 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 39,65 € <sup>8</sup> ]
Metformin <sup>9</sup>	18,78 €	16,31 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 0,62 € <sup>8</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin)		
Glibenclamid <sup>9</sup> bzw.	14,93 €	12,77 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 0,31 € <sup>8</sup> ]
Glimepirid <sup>9</sup>	16,87 € – 82,53 €	14,55 € – 75,02 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 0,47 € – 5,66 € <sup>8</sup> ]
Metformin <sup>9</sup>	18,78 €	16,31 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 0,62 € <sup>8</sup> ]

Stand Lauer-Steuer: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Metformin	
Lixisenatid + Metformin	1 305,63 € – 1 371,77 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin)	
Glibenclamid + Metformin bzw.	46,02 € – 176,90 €
Glimepirid + Metformin	62,58 € – 251,34 €

- b) Add-on Zweifach-Kombination mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin), wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum (außer Metformin) <sup>10</sup>				
Lixisenatid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid bzw.	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>4</sup> für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg<sup>5</sup> für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1 000 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1 – 3 g<sup>6</sup> jeweils größte Packung<sup>7</sup> Rabatt nach § 130 SGB V<sup>8</sup> Rabatt nach § 130a SGB V<sup>9</sup> Festbetrag<sup>10</sup> Beispielfhaft für weitere Antidiabetika sind Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) genannt.



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin)</b>				
Glibenclamid bzw.	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	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>1, 2</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) <sup>2</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum (außer Metformin)<sup>10</sup></b>			
Lixisenatid	20 µg	6 Fertigpens <sup>3</sup>	27 Fertigpens
Glibenclamid <sup>4</sup> bzw. Glimepirid	3,5 mg 1 mg – 6 mg	180 180	182,5 – 1 095 365

**Zweckmäßige Vergleichstherapie Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin**

Glibenclamid <sup>4</sup> bzw. Glimepirid	3,5 mg 1 mg – 6 mg	180 180	182,5 – 1 095 365
Metformin <sup>5</sup>	1 000 mg	180	365 – 1 095

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>1</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum (außer Metformin)<sup>10</sup></b>		
Lixisenatid	324,29 €	282,79 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 39,65 € <sup>8</sup> ]
Glibenclamid <sup>9</sup> bzw. Glimepirid <sup>9</sup>	14,93 € 16,87 € – 82,53 €	12,77 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 0,31 € <sup>8</sup> ] 14,55 € – 75,02 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 0,47 € – 5,66 € <sup>8</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin)</b>		
Glibenclamid <sup>9</sup> bzw. Glimepirid <sup>9</sup>	14,93 € 16,87 € – 82,53 €	12,77 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 0,31 € <sup>8</sup> ] 14,55 € – 75,02 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 0,47 € – 5,66 € <sup>8</sup> ]
Metformin <sup>9</sup>	18,78 €	16,31 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 0,62 € <sup>8</sup> ]

Stand Lauer-Steuer: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Lixisenatid + Glibenclamid bzw. Glimepirid	1 285,50 € – 1 350,24 € bzw. 1 302,06 € – 1 424,68 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin)</b>	
Glibenclamid + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin	46,02 € – 176,90 € 62,58 € – 251,34 €



- c) Add-on Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senken:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel in Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika<sup>11</sup></b>				
Lixisenatid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid bzw.	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin)</b>				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist</b>				
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>1, 2</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) <sup>2</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel in Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika<sup>10</sup></b>			
Lixisenatid	20 µg	6 Fertigpens <sup>3</sup>	27 Fertigpens
Metformin <sup>5</sup>	1 000 mg	180	365 – 1 095
Glibenclamid <sup>4</sup> bzw.	3,5 mg	180	182,5 – 1 095
Glimepirid	1 mg – 6 mg	180	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin)</b>			
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>12</sup>	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Metformin <sup>5</sup>	1 000 mg	180	365 – 1095
<b>Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist</b>			
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin <sup>12</sup>	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>6</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel in Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika<sup>11</sup></b>		
Lixisenatid	324,29 €	282,79 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 39,65 € <sup>8</sup> ]
Metformin <sup>9</sup>	18,78 €	16,31 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 0,62 € <sup>8</sup> ]
Glibenclamid <sup>9</sup> bzw.	14,93 €	12,77 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 0,31 € <sup>8</sup> ]
Glimepirid <sup>9</sup>	16,87 € – 82,53 €	14,55 € – 75,02 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 0,47 € – 5,66 € <sup>8</sup> ]

<sup>11</sup> Beispielhaft für weitere Antidiabetika in der Lixisenatid-Add-on Dreifachkombinationstherapie sind Metformin + Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) genannt.

<sup>12</sup> durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“)



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>6</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin)</b>		
Humaninsulin <sup>9</sup> (NPH-Insulin)	89,64 €	81,57 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]
Metformin <sup>9</sup>	18,78 €	16,31 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 0,62 € <sup>8</sup> ]
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin <sup>9</sup>	89,64 €	81,57 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/Packung <sup>13</sup>	Anzahl/Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Kombinations- therapie mit Human- insulin (ggf. Therapie nur mit Human- insulin)	Blutzuckertest- streifen	13,90 €	1 – 3	365 – 1 095	101,47 € – 304,41 €
	Lanzetten	3,80 €	1 – 3	365 – 1 095	6,94 € – 20,80 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel in Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika<sup>11</sup></b>	
Lixisenatid + Metformin + Glibenclamid bzw. Glimepirid	1 318,58 € – 1 449,46 € bzw. 1 335,13 € – 1 523,90 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin, ggf. nur Humaninsulin)</b>	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,21 € – 849,49 €
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	375,14 € – 750,28 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Blutzuckerteststreifen)	101,47 € – 304,41 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Lanzetten)	6,94 € – 20,80 €

- d) Add-on Kombinationstherapie mit einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin), wenn Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Basalinsulin und ggf. Metformin</b>				
Lixisenatid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
ggf. Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin, ggf. nur Humaninsulin)</b>				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist				

<sup>13</sup> Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten = 200 St./Packung. Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe; Stand: 15. August 2013



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>1, 2</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten) <sup>2</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Basalinsulin und ggf. Metformin			
Lixisenatid	20 µg	6 Fertiggins	27 Fertiggins
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>12</sup>	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 I.E. – 27 594 I.E.
Ggf. Metformin <sup>5</sup>	1 000 mg	180	365 – 1 095

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin, ggf. nur Humaninsulin)

Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>12</sup>	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Metformin <sup>5</sup>	1 000 mg	180	365 – 1 095

Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist

Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin <sup>12</sup>	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
---	-------------	------------	----------------------

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>1</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Basalinsulin und ggf. Metformin		
Lixisenatid	324,29 €	282,79 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 39,65 € <sup>8</sup> ]
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>9</sup>	89,64 €	81,57 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]
Ggf. Metformin <sup>9</sup>	18,78 €	16,31 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 0,62 € <sup>8</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin, ggf. nur Humaninsulin		
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>9</sup>	89,64 €	81,57 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]
Ggf. Metformin <sup>9</sup>	18,78 €	16,31 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 0,62 € <sup>8</sup> ]
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin <sup>9</sup>	89,64 €	81,57 € [1,85 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]

Stand Lauer-Tabax: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Basalinsulin + ggf. Metformin	
Lixisenatid + Humaninsulin (NPH-Insulin)	1 647,69 € – 2 022,82 €
Ggf. Lixisenatid + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	1 680,76 € – 2 122,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,21 € – 849,49 €
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	375,14 € – 750,28 €



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. September 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. September 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. März 2013 das abschließende Dossier zu der Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. Juni 2013 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A „Tragende Gründe und Beschluss“; Abschnitt 1.2.1 sowie Abschnitt 3.2.1 „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“.*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

### **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 Ärztesellschaften 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**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Frühe Nutzenbewertung \(§ 35a SGB V\) /](#)
- [Lixisenatid](#)



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lixisenatid

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lixisenatid
- **Handelsname:** Lyxumia®
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus Typ 2
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.06.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.07.2013
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2013

### Bemerkungen

Unterlage gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-03-15-D-061)

- **Modul 1 (496.7 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-236/2013-03-14\\_Modul1\\_Lixisenatid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-236/2013-03-14_Modul1_Lixisenatid.pdf))
- **Modul 2 (802.0 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-237/2013-03-14\\_Modul2\\_Lixisenatid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-237/2013-03-14_Modul2_Lixisenatid.pdf))
- **Modul 3 (1.3 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-238/2013-03-14\\_Modul3A\\_Lixisenatid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-238/2013-03-14_Modul3A_Lixisenatid.pdf))
- **Modul 4 (10.3 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-239/2013-03-14\\_Modul4A\\_Lixisenatid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-239/2013-03-14_Modul4A_Lixisenatid.pdf))
- **Unterlage gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (1.1 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-246/2013-04-05\\_Unterlage%20gem%C3%A4%C3%9F%205.%20Kapitel%20C2%A7%2017%20Abs.%201%20VerfO.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-246/2013-04-05_Unterlage%20gem%C3%A4%C3%9F%205.%20Kapitel%20C2%A7%2017%20Abs.%201%20VerfO.pdf))

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (430.0 kB, PDF) ([http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-63/Informationen%20zur%20zVT\\_Lixisenatid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-63/Informationen%20zur%20zVT_Lixisenatid.pdf))

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lixisenatid (Lyxumia®):

Lyxumia wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- In Kombination mit oralen Antidiabetika:

1) Lixisenatid + Metformin

*Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)*

2) Lixisenatid + Sulfonylharnstoff

*Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)*

*(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)*

3) Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff

*Metformin + Humaninsulin*

*(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)*

- In Kombination mit Insulin:

1) Kombination nur mit Insulin

*Metformin + Humaninsulin*

*(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)*

2) Kombination mit Insulin und Metformin

*Metformin + Humaninsulin*

*(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)*

3) Kombination mit Insulin und Sulfonylharnstoff

*Metformin + Humaninsulin*

*(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)*

*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.*

Stand der Information: Dezember 2012

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.06.2013 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (708.8 kB, PDF)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-245/2013-06-13\\_D-061\\_Lixisenatid\\_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-245/2013-06-13_D-061_Lixisenatid_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf))

### Stellungnahmeverfahren

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.07.2013
- Mündliche Anhörung: 22.07.2013 oder 23.07.2013

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto: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 - Lixisenatid - 2013-03-15-D-061*

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 Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **08.07.2013** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>)) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lixisenatid - 2013-03-15-D-061* 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 22.07.2013 oder 23.07.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Der genaue Termin wird den Stellungnahmeberechtigten über die Einladung bekanntgegeben. Bitte melden Sie sich bis zum 15.07.2013 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto: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: Anfang September 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23.07.2013 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

<p><b>Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Lixisenatid</b></p>
--

Stand: 16.07.2013

#### **Ablauf**

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	08.07.2013
Novartis Pharma GmbH	02.07.2013
Novo Nordisk Pharma GmbH	05.07.2013
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI)	05.07.2013
Lilly Deutschland GmbH	05.07.2013
AstraZeneca GmbH/ Bristol-Myers Squibb GmbH	05.07.2013
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH	05.07.2013
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	08.07.2013
Prof. Bretzel, Uniklinikum Giessen	08.07.2013
Verband der pharmazeutischen Industrie (vfa)	08.07.2013
Prof. Häring, Universität Tübingen	08.07.2013

#### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Hr. Dr. Dippel Hr. Dr. Novakovic Hr. Prof. Dr. Paar Hr. Theobald, MSc
Novartis Pharma GmbH	Fr. Wilmer Hr. Dr. Kress
Novo Nordisk Pharma GmbH	Fr. Dr. Kretzschmar Fr. Mathey
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI)	Fr. Schäfer Hr. Dr. Wilken
Lilly Deutschland GmbH	Fr. Dr. Heike Jung Hr. Thorsten Otto
AstraZeneca GmbH/ Bristol-Myers Squibb GmbH	Fr. Dr. Palm (BMS) Fr. Orben (Astra) Fr. Dr. Pahor (Astra)
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH	Fr. Dr. Schreeb Hr. Dr. Mehlburger
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	Fr. Prof. Dr. Kellerer Hr. Prof. Dr. Gallwitz
Prof. Bretzel, Uniklinikum Giessen	Hr. Prof. Dr. Dr. Bretzel
Verband der pharmazeutischen Industrie (vfa)	Hr. Dr. Dintsios Hr. Dr. Rasch
Prof. Häring, Universität Tübingen	Hr. Dr. Dr. Prof. Häring

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

### **5.1 Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**

Datum	08.07.2013
Stellungnahme zu	Lixisenatid/Lyxumia®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ernährungsberatung sowie Anleitung zu verstärktem Bewegungstraining, mit dem <b>Ziel der Gewichtsreduktion</b>, stellen die Grundlage jeder Diabetestherapie bei Typ-2-Patienten dar. Erst wenn mit diesen Basismaßnahmen die individuellen Stoffwechselziele nicht erreicht werden können, ist die Gabe von oralen Antidiabetika und -nach deren Ausschöpfung- eine Insulintherapie angezeigt (siehe evidenzbasierte Leitlinie &amp; DMP Programme Diabetes Typ 2).</p> <p>Sowohl Sulfonylharnstoffe als auch Insulin weisen Gewichtszunahme als eine therapierelevante Nebenwirkung auf. Dies ist in zahlreichen Publikationen zweifelsfrei belegt und auch in den jeweiligen Fachinformationen beschrieben. Ebenfalls unbestritten ist die Tatsache, dass Übergewicht bzw. Adipositas jeweils unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung diabetischer Komplikationen darstellen (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall, Nierenversagen, Amputation der unteren Extremitäten).</p> <p>Adipositas ist ein wesentlicher Risikofaktor für eine Insulinresistenz. Es ist daher medizinisch nicht sinnvoll adipöse Patienten mit Insulin oder insulinotropen Wirkstoffen zu behandeln. Dies würde zu einer Spirale von Gewichtszunahme – Insulinresistenz – Dosissteigerung – weiterer Gewichtszunahme – Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen führen. Das gilt insbesondere für Patienten, die bereits adipös sind (BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>).</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat diese Überlegungen in seinem Therapiehinweis zu Exenatide ausdrücklich berücksichtigt. Danach ist der Einsatz von Exenatide bei Typ-2-Diabetikern mit massivem Übergewicht (BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>) sowohl medizinisch zweckmäßig und als auch wirtschaftlich sinnvoll. Ein früher Einsatz von GLP1 nach alleinigem Versagen von Metformin widerspricht demnach dem Wirtschaftlich-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keitsgebot (§12 SGB V).</p> <p>Im Therapiehinweis zu Exenatide heißt es: „Der Einsatz von Exenatide 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 &gt; 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist“.</p> <p>Für solche Patienten stellen nicht insulinotrope Antidiabetika wie z.B. GLP-1 Rezeptoragonisten eine sinnvolle therapeutische Alternative dar.</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie eine Kombinationstherapie von Metformin und Exenatide für Patienten mit einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> betrachtet. Der pharmazeutische Unternehmer begründet sein Vorgehen mit dem Therapiehinweis zu Exenatide, der besagt, dass Exenatide Patienten vorbehalten bleiben sollte „bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme zu rechnen ist“<sup>25</sup>.</p> <p>Eine solche Population leitet sich zum einen jedoch nicht aus dem Anwendungsgebiet von Lixisenatid ab. Des Weiteren ist eine Therapie bestehend aus Sulfonylharnstoffen und Metformin auch bei Patienten mit einem BMI &gt; 30 nicht ausgeschlossen. Zum anderen entspricht das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, eine Patientenpopulation allein auf Basis des BMI festzulegen, nicht der im Therapiehinweis beschriebenen Patientenpopulation, für die im Einzelfall eine Therapie mit Exenatide geeignet ist. Weitere entscheidende Faktoren, die im Therapiehinweis die Patientenpopulation abgrenzen, wie unzureichende Blutzuckereinstellung unter Ausschöpfung einer oralen antidiabetischen Therapie sowie die hohe Wahrscheinlichkeit einer Insulinresistenz, blieben bei der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier abgegrenzten Patientenpopulation unberücksichtigt. Insgesamt liegen somit keine hinreichenden Gründe für die separate Betrachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer definierten Teilpopulation vor.</p> <p>Die Daten zum Vergleich der Kombinationstherapie Lixisenatid plus Metformin gegenüber Exenatide in Kombination mit Metformin als alternative Vergleichstherapie wurden daher bei der Bewertung von Lixisenatid in der</p>

<sup>25</sup> Anlage IV der AM-Richtlinie, Therapiehinweis zu Exenatide, Seite 64 ff

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kombinationstherapie aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.
<p><b>1. Lixisenatid (Lyxumia®) ist zugelassen „bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken“.</b> Dieser Zulassungstext steht in der Logik des medizinischen Behandlungspfades des Diabetes mellitus. Erst wenn alle vorher anzuwendenden Maßnahmen (Änderung des Lebensstils und orale Antidiabetika) nachweislich versagt haben, ist eine Intensivierung mit parenteral zu verabreichenden Substanzen indiziert und medizinisch vertretbar. Ein früherer Einsatz von Insulin und/oder GLP-1 Rezeptoragonisten sollte Sondersituationen wie Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika vorbehalten bleiben.</p> <p>Lixisenatid wird erst nach Versagen von oralen Antidiabetika eingesetzt. Es steht somit bereits fest, dass Sulfonylharnstoffe keine ausreichende Wirkung gezeigt haben. Somit können sie keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Insuline oder GLP1-Rezeptoragonisten sein. Allenfalls bei adipösen Patienten kann aus den bereits vorgetragenen Gründen erwogen werden Sulfonylharnstoffe nach nicht ausreichender Metformintherapie zu „überspringen“ und parenterale Substanzen einzusetzen.</p>	
<p><b>2.</b> Auch bei der vorliegenden Nutzenbewertung war das Phase-III-Studienprogramm bereits vor „Setzung“ der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA abgeschlossen und der pU war gezwungen auf indirekte Vergleiche auszuweichen. Der pU hat sich bemüht hier alle vom G-BA gesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu berücksichtigen, auch wenn er teilweise die medizinischen Grundlagen der Auswahl nicht nachvollziehen konnte. So sind wir, wie bereits erwähnt,</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht der Meinung, dass stark übergewichtige Patienten nach Versagen von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff behandelt werden sollten. Dennoch haben wir einen adjustierten indirekten Vergleich von Lixisenatid gegen Sulfonylharnstoff durchgeführt. In diesem Vergleich konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Lixisenatid das Risiko eine Hypoglykämie (jedweder Art) zu erleiden, statistisch signifikant um ca. 90% reduziert (OR 0,089; 95% KI 0,0089-0,8968; p = 0,0401) und dies bei einer vergleichbaren Stoffwechseleinstellung. Darüber hinaus zeigte sich in dieser Analyse unter Lixisenatid eine statistisch signifikante Gewichtsabnahme (Differenz der mittleren Gewichtsveränderung: -3,29 Kilogramm; 95% KI -4,1744 bis -2,4202; p = 0,0001) im Beobachtungszeitraum von 24 Wochen. Pathophysiologisch und pharmakologisch war dieses Ergebnis zu erwarten und ist vollkommen plausibel. Die insulinotrope Wirkung von Sulfonylharnstoffen musste zu vermehrten Hypoglykämien und zur Gewichtszunahme führen.</p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 105 ff.</p>
<p><b>3.</b> Weil Sulfonylharnstoffe für Patienten mit einem BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup> keine gute Therapieoption sind, wurde vom pU zusätzlich ein <b>direkter Vergleich zwischen Lixisenatid und Exenatide</b> vorgelegt. Bei vergleichbarer Stoffwechselgüte (HbA1c-Reduktion) traten unter Lixisenatid ca. 60% weniger dokumentierte symptomatische Hypoglykämien auf (OR 0,385; 95% KI 0,172 – 0,862; p = 0,020). Die Gewichtsabnahme war unter beiden Wirkstoffen ähnlich ausgeprägt. Es ist nicht nachvollziehbar warum das das IQWiG mit Verweis auf die zVT (Sulfonylharnstoff bzw. Humaninsulin) die vorgelegten Ergebnisse de facto vollkommen ignoriert und inhaltlich nicht bewertet.</p> <p><b>Wir bitten den G-BA darauf hin zu wirken, dass medizinisch inhaltlich bewertet wird und nicht nur eine Bewertung aufgrund formaler Kriterien erfolgt.</b> Diese Forderung des pU steht insbesondere in Einklang mit der Intention des Gesetzgebers, der gerade das Dritte Gesetz</p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 60 ff.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften auf den Weg gebracht hat. Damit soll sichergestellt werden, dass die vorhandene Evidenz der Zulassungsstudien in der frühen Nutzenbewertung nicht mehr aus rein formalen Gründen unberücksichtigt bleibt. Der pU weist außerdem darauf hin, dass in allen europäischen Ländern, in denen bereits eine Nutzenbewertung von Lixisenatid stattgefunden hat, Exenatide (bzw. Liraglutide) als zweckmäßige Vergleichstherapie in den Teilanwendungsgebieten 1-3 (nach Ausschöpfung der oralen antidiabetischen Therapie) herangezogen wurde (Belgien, Dänemark, Estland, Finnland, Frankreich, Italien, Norwegen, Österreich, Schweden, Spanien, United Kingdom). Die direkte Vergleichsstudie von Lixisenatid vs. Exenatide im deutschen Bewertungsverfahren nicht zu berücksichtigen ist auch im internationalen Kontext nicht nachvollziehbar.</p>	
<p><b>4.</b> Gemäß der Vorgabe des G-BA ist die vorgeschlagene zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Patienten nach Ausschöpfung der oralen Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff eine Kombination aus Metformin und Humaninsulin (Teilanwendungsgebiet 3). Medizinisch ist diese zVT eine, aber selbstverständlich nicht die einzige Option. In vielen Fällen werden sich die behandelnden Ärzte dafür entscheiden, den Sulfonylharnstoff fortzuführen und ihn nicht abzusetzen.</p> <p>Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich nach der Methode von Bucher mit der <b>zVT Basalinsulin (NPH) in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff (BOT)</b> vor. Dies ist auch nach Maßgabe des IQWiG statthaft, da die zVT sehr häufig nicht alle zugelassenen Therapiealternativen umfassen kann. Die zVT soll für einen relevanten Teil der Patienten im Anwendungsgebiet zweckmäßig sein (S.33 der</p>	<p>Für diese Konstellation betrachtet der pharmazeutische Unternehmer die Kombination Lixisenatid plus Metformin und Sulfonylharnstoffe und benennt eine basalunterstützte orale Therapie (BOT), bestehend aus Basalinsulin in Kombination mit oralen Antidiabetika (Metformin und Sulfonylharnstoff), als zweckmäßige Vergleichstherapie. Begründet wird dies vom pharmazeutischen Unternehmer damit, dass dieses von ihm vorgeschlagene Therapieschema im Versorgungsalltag häufig Anwendung findet und beruft sich darüber hinaus auf Leitlinien<sup>26,27</sup>, in denen eine BOT erst nach dem Versagen von zwei oralen Antidiabetika empfohlen wird. Der pharmazeutische Unternehmer weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, der für diese Indikation Humaninsulin in Kombination mit Metformin, ggf. Humaninsulin allein, wenn die zusätzliche Gabe von Metformin unverträglich oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht mehr ausreichend wirksam ist, benannt hat.</p>

<sup>26</sup> Matthei s et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft. 10.2008

<sup>27</sup> Matthei s et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Diabetologie und Stoffwechsel 2009; 4 (1):32-64.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossierbewertung).</p> <p>Das Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs zeigt eine ca. 50%ige Reduktion des Risikos (OR 0,46; 95% KI 0,219-0,958; <math>p = 0,039</math>) eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie zu erleiden zugunsten von Lixisenatid im Vergleich zu Humaninsulin (bei vergleichbarer Stoffwechseleinstellung). Gleichzeitig erfolgt unter Lixisenatid eine statistisch signifikante Gewichtsabnahme (Differenz der mittleren Gewichtsveränderung: -3,62 Kilogramm; 95% KI -5,86 bis -1,38; <math>p = 0,0016</math>) im Beobachtungszeitraum von 24 Wochen.</p> <p>Das IQWiG lehnt die vom pU gewählte zVT -bestehend aus einem Basalinsulin (NPH) in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff- als medizinisch nicht sinnvoll ab, obwohl diese Dreifachkombination (BOT) von mehreren Leitlinien ausdrücklich empfohlen wird, durch zahlreiche große Interventionsstudien (4T, APOLLO, LAPTOP) belegt ist, pathophysiologisch gut begründet ist und in der deutschen Versorgungsrealität eine bedeutende Rolle spielt.</p> <p>Diese Ablehnung ist auch unter einem anderen Gesichtspunkt überraschend. Der pU legt einen indirekten Vergleich von Lixisenatide + SU + Metformin versus Humaninsulin + SU + Metformin vor. Es wird also eine Dreifachkombination mit einer Dreifachkombination verglichen. Wäre der pU der „Logik“ der vom G-BA gesetzten zVT gefolgt so hätte er eine Dreifachtherapie (Lixisenatid + SU + Metformin) gegen eine Zweifachtherapie (Lixisenatid + Metformin) verglichen. Dies muss zu einer „Benachteiligung“ von Lixisenatid führen, da hier der SU nur im Lixisenatid Vergleichsarm gegeben wird. Dies würde sich automatisch in mehr Gewichtszunahme und mehr Hypoglykämien in diesem Arm auswirken. Gerade das IQWiG hat in anderen Bewertungen immer sehr klar auf diesen Verzerrungsaspekt durch unterschiedliche Therapiestrategien hingewiesen (z.B. Linagliptin, Dapagliflozin).</p>	<p>Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen<sup>10</sup>. Eine Dreifachkombination wird in den vom pharmazeutischen Unternehmer zitierten Leitlinien nicht empfohlen, vielmehr wird zur Dreifachkombination angemerkt, dass die Evidenz hierzu begrenzt ist. Des Weiteren wird eine BOT dahingehend spezifiziert, dass primär Metformin zusätzlich zu einem Basalinsulin empfohlen wird und nicht eine Kombination mit zwei oralen Antidiabetika. Auch ist nach Versagen einer Kombinationstherapie aus zwei oralen Antidiabetika im Rahmen einer Therapieeskalation nicht zwingend die Fortführung der bisherigen Therapie, sondern vielmehr ein Austausch einzelner Behandlungs-Komponenten gegen Basalinsulin möglich<sup>8,9</sup>.</p> <p>Zusammenfassend wird der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gefolgt. Da somit keine Nachweise für die Nutzenbewertung von Lixisenatid in der Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika (Metformin und Sulfonylharnstoffen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin, ggf. nur Humaninsulin vorliegen, gilt der Zusatznutzen von Lixisenatid als nicht belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Der pU fordert den G-BA deshalb nachdrücklich dazu auf, das IQWiG mit einer inhaltliche Prüfung des adjustierten indirekten Vergleichs zum Teilanwendungsgebiet 3 zu beauftragen, zumal das Institut dem methodischen Ansatz des pU -nach Bucher- ausdrücklich folgt (S. 42 der Dossierbewertung). Auch hier ist eine rein formal begründet Nichtbewertung der vorgelegten Evidenz nicht akzeptabel.</b></p> <p>Wie bereits ausgeführt halten wir den Vergleich einer „Dreifach“ mit einer „Zweifach“ Strategie nicht sinnvoll. Dennoch haben wir auch einen solchen indirekten adjustierten Vergleich einmal durchgeführt.</p> <p>Dieser bestätigt den Zusatznutzen für Lixisenatid im Vergleich zu einer weniger relevanten, vom IQWiG aber präferierten Mischinsulintherapie (ohne Sulfonylharnstoff). Auch dieses Ergebnis spricht dafür, dass sich die klinisch-pharmakologischen Unterschiede von Lixisenatide zur insulinotropen Therapie oder zur direkten Insulintherapie in weniger Gewichtszunahme und in einem geringeren Hypoglykämierisiko manifestieren.</p> <p>Aus den o.g. Fairness-Gründen, dass eine Dreifachtherapie nicht mit einer Zweifachtherapie vergleichbar ist sowie dem Faktum, dass mehrere evidenzbasierte Therapieleitlinien diese Behandlungsalternative (Mischinsulin) nur als Reserveoption einstufen, <b>besteht der pU auf der Überprüfung des originär eingereichten indirekten Vergleichs.</b></p>	
<p><b>5.</b> Lixisenatid kann gemäß Fachinformation auch in Kombination mit Basalinsulin (<math>\pm</math> OAD) eingesetzt werden. Nach Vorgabe des G-BA ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patienten eine Therapie mit Humaninsulin (ggf. in Kombination mit Metformin). Dazu legt der pU ebenfalls einen adjustierten indirekten Vergleich nach der Methode von Bucher gegenüber einer zVT aus einer Basal-Bolus-Therapie (ICT) vor.</p>	<p>Für den Vergleich von Lixisenatid in Kombination mit einem Basalinsulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie lagen keine direkt vergleichenden Studien vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über die Verkettung von zwei Brückenkomparatoren (Basalinsulin plus orale Antidi-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies ist auch nach Maßgabe des IQWiG statthaft, da die zVT nicht dazu dient, alle zugelassenen Therapiealternativen abzudecken. Die zVT soll für einen relevanten Teil der Patienten im Anwendungsgebiet zweckmäßig sein (S.33 der Dossierbewertung).</p> <p>Das Ergebnis zeigt eine statistisch signifikante Gewichtsabnahme (Differenz der mittleren Gewichtsveränderung: -3,48 Kilogramm; 95% KI - 4,776 bis -2,184; <math>p = 0,0001</math>) bei vergleichbarer Stoffwechseleinstellung und Hypoglykämiefrequenz. Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs werden vom IQWiG pauschal wegen zu großer Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika bzw. der Studiendurchführung zurückgewiesen, ohne jedoch zu begründen welche Grenz- bzw. Schwellenwerte bei der Bewertung zugrunde gelegt wurden.</p> <p>Der pU möchte an dieser Stelle ausdrücklich darauf hinweisen, dass klinische <b>Heterogenität</b> nicht zwangsläufig zu stark verzerrten Ergebnissen von adjustierten indirekten Vergleichen führen muss. Die Frage, wann Heterogenität von Einschlusspopulationen so ausgeprägt ist, dass das Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleiches verworfen werden muss, kann niemals pauschal beantwortet werden. Sie muss vielmehr immer anhand des konkreten Einzelfalls entschieden werden und stellt letztendlich immer eine subjektive Bewertung des IQWiG dar. Aus Sicht des pU ist die Heterogenität deutlich weniger stark ausgeprägt als vom IQWiG beschrieben. <b>Der pU bittet den G-BA nachdrücklich darum, diese Bewertung der Heterogenität nochmals mit dem IQWiG ggf. unter Hinzuziehung externer klinischer Experten zu diskutieren.</b></p> <p>Auch hier sollte die vorliegende Evidenz nicht einfach aufgrund einer subjektiven Bewertung vollständig ignoriert werden.</p> <p><b>Der pU fordert den G-BA deshalb auf, das IQWiG noch einmal mit</b></p>	<p>abetes bzw. Premix-Insulin plus orale Antidiabetika) durchgeführt. Hierzu wurden insgesamt fünf Studien vorgelegt. Auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels wurde die Studie GetGoal-L eingeschlossen, für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Studien Robbins 2007, Ligthelm 2011, Rosenstock 2008 sowie Fritsche 2010.</p> <p>Der G-BA erachtet die vorgelegten Studien und somit den indirekten Vergleich jedoch als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. In der Studie von Ligthelm 2011 war eine zusätzliche Anwendung von Insulinsekretagoga (Sulfonylharnstoffen oder Gliniden) und Glitazonen möglich. Dies entspricht jedoch nicht der Vergleichstherapie in der Studie GetGoal-L, in der lediglich die Anwendung von Basalinsulin und ggf. Metformin (sowie Placebo) erfolgte. Die Intervention Basalinsulin + Metformin + Sulfonylharnstoffe /Glinide + ggf. Glitazone der Studie Ligthelm 2011 ist somit nicht als Brückenkompator geeignet. In der Studie Rosenstock 2008 entspricht die Intervention (Insulin Glargin + Insulin lispro + ggf. Metformin + ggf. Glitazone) durch den zusätzlichen Einsatz von Glitazonen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch die Vergleichstherapie (Premix-Insulin + ggf. Metformin + ggf. Glitazone) in der Studie Rosenstock 2008 entspricht durch die zusätzliche Gabe von Glitazonen nicht dem Brückenkompator 2 der Studie Robbins 2007 (Premix-Insulin + Metformin).</p> <p>Es ist unklar, ob bzw. welche Wechselwirkungen die zusätzliche Gabe der Insulinsekretagoga und Glitazone mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hervorrufen und in welchem Ausmaß diese zusätzliche Gabe einen Einfluss auf den therapeutischen Effekt der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass ein Behandlungseffekt der Glitazone zusätzlich zur Intervention Humaninsulin ggf. plus Metformin zum Tragen kommt, ist es mit diesem Vergleich nicht möglich, den Effekt von Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin ggf. plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ggf. plus Metformin abzuschätzen. Diese Studien eignen sich somit nicht für einen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>der Überprüfung des adjustierten indirekten Vergleichs im Teilanwendungsgebiet 5 (Lixisenatid + Basalinsulin vs. Bolusinsulin plus Basalinsulin) zu beauftragen.</b></p>	<p>indirekten Vergleich von Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin und ggf. Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Auch die Studien Robbins 2007 und Fritsche 2010 sind für einen indirekten Vergleich nicht geeignet.</p> <p>Zum einen wurden in den Studien unterschiedliche Therapiestrategien verfolgt. Während in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Get-Goal-L) die Dosis des Basalinsulins weitgehend unverändert fortgeführt werden sollte (Abweichungen von <math>\pm 20\%</math> erlaubt), d.h. die Optimierung des eingesetzten Therapieregimes nicht darauf ausgerichtet war, einen vorgegebenen Blutzuckerzielwert zu erreichen, waren in den Studien von Robbins 2007 und Fritsche 2010 die Insulin-Dosierungen an den gemessenen Blutglukosewert bis zur Erreichung des jeweils vorgegebenen Zielwertes (Robbins 2007: <math>&lt;120</math> mg/dl bzw. Fritsche 2010: <math>\leq 110</math> mg/dl) anzupassen. Es kann daher, insbesondere aufgrund eines zu erwartenden unterschiedlichen blutzuckersenkenden Potentials nicht ausgeschlossen werden, dass beobachtete Effekte auf die unterschiedlichen Therapiestrategien und nicht auf die verwendeten Wirkstoffkombinationen zurückzuführen sind.</p> <p>Des Weiteren unterscheiden sich die in den Studien GetGoal-L, Robbins 2007 und Fritsche 2010 untersuchten Patienten hinsichtlich ihrer antidiabetischen Vorbehandlung. In den Studien Get-Goal-L und Fritsche 2010 waren Patienten eingeschlossen, die mit einer stabilen Insulin-Dosierung bzw. Insulin-Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht hatten, wohingegen in der Studie Robbins 2007 eine unzureichende Behandlung mit einem Insulin nicht als Einschlusskriterium gefordert wurde. Darüber hinaus erhielten ca. 21 % der in der Studie Robbins 2007 untersuchten Patienten vor Studienbeginn keine Vorbehandlung mit einem Insulin, sondern mit oralen Antidiabetika. Somit entsprachen diese Patienten nicht der relevanten Zielpopulation der Patienten, die mit Basalinsulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) keine ausreichende Blutzuckersenkung erreichten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgrund der unterschiedlichen Vorbehandlungen ist davon auszugehen, dass sich die Patienten der Studie GetGoal-L sowie Robbins 2007 in unterschiedlichen Stadien ihrer Diabetes-Erkrankung befinden, was zu unterschiedlichen Therapieeffekten in den Studien führen kann.</p> <p>Zum anderen wurden in die Studie Robbins 2007 im Vergleich zu den Studien GetGoal-L und Fritsche 2010 Patienten mit unterschiedlichen HbA1c-Ausgangswerten eingeschlossen (mittlerer HbA1c 7,8 % in Studie Robbins 2007 / 8,4 % bzw. 8,5 % in Studie Fritsche 2010 bzw. GetGoal-L). Dabei ist nicht allein der Unterschied der HbA1c-Werte zu Studienbeginn an sich zu kritisieren, sondern die damit in Zusammenhang stehenden Unterschiede in der Blutzuckersenkung über den Studienverlauf und somit auch der Hypoglykämierisiken. So ist bei einem höheren HbA1c-Ausgangswert eine vergleichsweise stärker ausgeprägte absolute Senkung im Vergleich zu einem niedrigeren Ausgangswert möglich. Dies wird durch den Vergleich der durchschnittlichen HbA1c-Senkung durch den in beiden Studien verwendeten Brückenkomparator Premix-Insulin ggf. in Kombination mit Metformin bestätigt. Während in der Studie Robbins 2007 eine durchschnittliche HbA1c-Senkung von 0,7 % (Ausgangswert 7,8 % HbA1c) erreicht wurde, betrug die Senkung in der Studie Fritsche 2010 1 % (HbA1c-Ausgangswert 8,5 %). Die blutzuckersenkende Wirkung von Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin im Vergleich zu Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin kann daher durch den vorgelegten indirekten Vergleich nicht verglichen werden.</p> <p>Auch die für den Brückenkomparator 1 (Basalinsulin plus Metformin) beobachteten unterschiedlichen Hypoglykämieraten in den Studien GetGoal-L sowie Robbins 2007 bestätigen die Heterogenität der Patientenpopulation und damit – ebenso wie durch die unterschiedlichen Therapiestrategien in den Studien GetGoal-L und Robbins 2007 bedingt- der Hypoglykämierisiken: Während in der Studie Robbins 2007 48 % der mit Basalinsulin plus Metformin behandelten Patienten (Brückenkomparator 1) eine Hypoglykämie aufwiesen, sind es in der Studie GetGoal-L im entsprechenden Vergleichsarm 22 %. Somit ist eine valide Bewertung der Hypoglykämien auf</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Basis dieses vorgelegten indirekten Vergleichs nicht möglich.</p> <p>Des Weiteren weichen die Operationalisierungen einzelner Endpunkte, z.B. Hypoglykämien, in den Studien voneinander ab. Bei der Erfassung von Hypoglykämien hat die Definition eines hypoglykämischen Ereignisses jedoch einen großen Einfluss auf die Zuverlässigkeit der Ergebnisse, um subjektive Interpretationen und ungewollte Einflussnahmen zu reduzieren und ist daher bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.</p> <p>Diese beschriebenen Unterschiede, insbesondere im mittleren HbA1c-Wert zu Studienbeginn, führen dazu, dass die resultierenden Therapieeffekte, u.a. hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, nicht valide interpretierbar sind, da insgesamt von einem Vergleich unterschiedlicher Patientenpopulationen in unterschiedlichen Krankheitsstadien bzw. einem Vergleich verschiedener Therapiesituationen auszugehen ist.</p> <p>In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen Mängel sind die vorliegenden Studien nicht für einen indirekten Vergleich und somit insgesamt für die Bewertung eines Zusatznutzens von Lixisenatid in Kombination mit Insulin geeignet. In der Gesamtschau ergibt sich daher kein Zusatznutzen von Lixisenatid in der Kombination mit einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin).</p>
<p><b>6.</b> Der pU teilt die Festlegung, dass die Ergebnissicherheit bei direkten Vergleichen grundsätzlich höher ist als bei indirekten Vergleichen. Deshalb wird im Teilanwendungsgebiet Lixisenatide + Basalinsulin derzeit eine randomisierte kontrollierte Studie gegen Basalinsulin + Bolusinsulin durchgeführt (GetGoal Duo 2: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01768559; N = 2.100 Patienten). Einige Endpunkte der Studie wurden nach Maßgabe des G-BA-Beratungsgesprächs vom 22.02.12 auf-</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>genommen und definiert. So erfolgt die Erfassung der Hypoglykämien im Studienprotokoll nach den Vorgaben des G-BA. Die Studie wird in 22 Ländern durchgeführt, derzeit sind 488 Patienten eingeschlossen. Geplantes Studienende ist im vierten Quartal 2014. In der Studie werden auch Gewichtsentwicklung sowie relevante Patient Reported Outcomes [Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) und Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQOL-Lite)] erhoben.</p>	
<p>7. Nicht zuletzt teilt der pU die Einschätzung des IQWiG, wonach für neue Antidiabetika kardiovaskuläre Endpunkte erhoben werden müssen. Aus diesem Grund wurde mit ELIXA (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01147250) bereits im Juni 2010 eine Langzeitstudie mit insgesamt 6.000 Patienten (3.000 pro Gruppe) begonnen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multinationale (40 Länder weltweit) Parallelgruppenstudie zur Beurteilung kardiovaskulärer Ereignisse bei Typ-2-Diabetikern nach einem akuten Koronarsyndrom. Primärer Endpunkt ist die Evaluierung der Inzidenz kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität. Ende Juni 2013 waren insgesamt 5.513 Patienten randomisiert. Die Ergebnisse der Langzeitstudie werden Mitte 2014 erwartet.</p>	<p>Hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Lixisenatid zeigten sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kardiale Nebenwirkungen wie Tachykardien. Vor dem Hintergrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer ist eine valide Bewertung, insbesondere des Sicherheitsprofils von Lixisenatid, nicht möglich. Langzeitdaten für Lixisenatid zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten jedoch dringend erforderlich.</p>
<p><b>Zusammenfassend ist der pU der Auffassung, dass Lixisenatid einen Zusatznutzen bei der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus besitzt, bei denen orale blutzuckersenkende Arzneimittel (Metformin und Sulfonylharnstoff) zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken konnten. In besonderem Maße profitiert die Patientengruppe von einer Therapie mit Lixisenatid, die der Gemeinsame Bundesausschuss in seinem Therapiehinweis zu Exenatide gut beschrieben hat: „Typ-2-Diabetiker, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht</b></p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 60 ff.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI &gt; 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist“.</b>	
Zur vertiefenden Begründung der hier erhobenen Forderungen verweisen wir auf die im Folgenden gemachten detaillierten Ausführungen.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5, 9, 32, 33, 34 und 39	<p><u>IQWiG:</u></p> <p><i>In der Indikation Lixisenatid plus Metformin definiert der pU 2 spezielle Patientengruppen, und zwar Patienten mit Sulfonylharnstoff-Kontraindikationen oder -Unverträglichkeit und Patienten mit einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup>. Für beide Patientengruppen legt der pU jeweils von der Festlegung des G-BA abweichende Vergleichstherapien fest. Beide Teilpopulationen werden nicht separat berücksichtigt. Die Patienten mit Sulfonylharnstoff-Kontraindikationen oder -Unverträglichkeit werden als nicht relevante Teilpopulation im Anwendungsgebiet angesehen. Für Patienten mit einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> ergibt sich keine abweichende Vergleichstherapie.</i></p> <p><i>Der pU beziffert den Anteil der Patienten mit Kontraindikationen und / oder Unverträglichkeiten gegenüber Sulfonylharnstoffen in der Indikation auf Basis einer IMS-Health-Datenerhebung auf 38,9 %. Aus dieser Erhebung geht hervor, dass ein überwiegender Anteil an Patienten aufgrund von Gegenanzeigen – insbesondere Leber- und / oder Niereninsuffizienz – für die Sulfonylharnstofftherapie nicht infrage kommt. Gemäß Fachinformation von Glibenclamid und Glimepirid gehören schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen zwar zu den absoluten Kontraindikationen, allerdings gelten diese Kontraindikationen auch für Metformin, sodass diese Patienten für das Anwendungsgebiet Lixisenatid plus Metformin ohnehin nicht</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>geeignet sind. Für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sind Sulfonylharnstoffe unter Einhaltung von Vorichtsmaßnahmen (bspw. Dosisanpassungen) hingegen zugelassen.</i></p> <p><i>Für die meisten vom pU aufgeführten Patientengruppen, für die eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen aus medizinischen Gründen nicht indiziert sei, gibt es gemäß Fachinformation keine Gegenanzeigen für eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen.</i></p> <p><i>So besteht beispielsweise keine Kontraindikation für eine Therapieintensivierung mit Sulfonylharnstoffen bei Patienten mit kardialen Ereignissen in der Anamnese. Das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität mit oder ohne Metformin ist zwar in Registerstudien und retrospektiven Analysen untersucht worden, gesicherte Daten dazu aus prospektiven, randomisierten kontrollierten Studien fehlen allerdings. Insgesamt ist die Evidenzgrundlage zu dieser Thematik (auch in Leitlinien) unsicher, ansonsten hätte sich das Risikopotenzial der Sulfonylharnstoffe mit oder ohne Metformin in Form von Kontraindikationen oder Warnhinweisen in der Fachinformation der Sulfonylharnstoffe niedergeschlagen.</i></p> <p><i>Auch die vom pU genannten Patienten mit einer ausgeprägten Adipositas (BMI über 30kg/m<sup>2</sup>) sind gemäß Fachinformation nicht von einer Behandlung mit Sulfonylharnstoffen ausgeschlossen. Der pU legt auch keine Begründung für die separate Betrachtung dieser Patientengruppe vor. Zwar kann die Anwendung von Sulfonylharn-</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>stoffen mit einer weiteren Gewichtszunahme einhergehen, allerdings liegen keine gesicherten Erkenntnisse darüber vor, ob und inwiefern sich dies auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt. Der pU selbst macht diesbezüglich keine Angaben.</i></p> <p><i>Auch bei Patienten über 75 Jahre können Sulfonylharnstoffe angewendet werden. Zwar wird für ältere Patienten darauf hingewiesen, dass die Einstellung besonders vorsichtig erfolgen soll. Dies bedeutet jedoch nicht, dass Sulfonylharnstoffe für solche Patienten nicht geeignet sind.</i></p> <p><i>Insgesamt sind zwar Fallkonstellationen denkbar, in denen eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen plus Metformin nicht geeignet ist (z. B. Überempfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoffe), die zweckmäßige Vergleichstherapie dient jedoch nicht dazu, alle Fallkonstellationen abzudecken, sondern sie soll für den überwiegenden Teil der Patienten in der jeweiligen Indikation zweckmäßig sein.</i></p> <p><i>Zusammenfassend wird die Gruppe der Patienten, die für eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen nicht infrage kommen, nicht als relevante Teilpopulation im Anwendungsgebiet angesehen.</i></p> <p><i>Des Weiteren gibt es aus Sicht des pU in der Indikation Lixisenatid in Kombination mit Metformin eine Patientenpopulation, für die aufgrund eines massiven Übergewichts (BMI über 30 kg/m<sup>2</sup>) eine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie (Exenatide plus Metformin) erforderlich sei (entspricht Indikation 7 im Dossier des pU).</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Er begründet dies insbesondere mit dem Therapiehinweis des G-BA zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Exenatide. Dem Vorgehen des pU, eine Teilpopulation mit einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> festzulegen, wird nicht gefolgt.</i></p> <p><i>Der Therapiehinweis reguliert, in welchen Einzelfällen die Exenatide-Gabe für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 geeignet ist. Diese Einzelfälle sind nicht allein durch das Kriterium BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> charakterisiert, sondern es werden Patienten definiert, die neben einer Adipositas unzureichend unter Ausschöpfung einer oralen antidiabetischen Therapie eingestellt sind und zudem mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Insulinresistenz aufweisen.</i></p> <p><i>In seiner Operationalisierung dieser Teilpopulation berücksichtigt der pU jedoch lediglich das massive Übergewicht (BMI über 30 kg/m<sup>2</sup>) und nicht die weiteren Kriterien des Therapiehinweises. Entsprechend sind auch in der direkt vergleichenden Studie, die der pU zur Ableitung eines Zusatznutzens für diese Teilpopulation heranzieht (GetGoal-X), nicht die im Therapiehinweis definierten Einzelfall-Patienten eingeschlossen. Vielmehr werden Patienten untersucht, die unter Metformin allein eine unzureichende Blutzuckerkontrolle hatten und noch keiner Insulin-Therapie unterzogen wurden.</i></p> <p><i>Die für die Indikation Lixisenatid plus Metformin bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid] plus Metformin) ist gemäß Zulassung auch für adipöse Patienten (BMI über 30 kg/m<sup>2</sup>) geeignet.</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Unter realen Versorgungsbedingungen sind die beiden vom pU zusätzlich definierten Teilpopulationen im Anwendungsgebiet 1 von erheblicher medizinischer Bedeutung und begründen deshalb eine separate Betrachtung. Die Abweichung von der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für beide Teilpopulationen ergibt sich daraus als logische Konsequenz.</p> <p>Für einen relevanten Teil der Typ-2-Diabetespatienten ist ein Therapieeinstieg bzw. eine Therapieeskalation (nach Ausschöpfung einer Metformintherapie) mit einem Sulfonylharnstoff gemäß Fachinformation kontraindiziert [1, 2], wodurch die zVT mit einem Sulfonylharnstoff (plus Metformin) nicht anwendbar ist. Nach den Kriterien des G-BA zur Herleitung der zVT ist daher hier die Kombination aus Humaninsulin (plus ggfs. Metformin) indiziert.</p> <p>Darüber hinaus ist die Therapieintensivierung mit einem Sulfonylharnstoff bei zahlreichen Patienten aus anderen medizinischen Gründen nicht indiziert. Hierzu zählen z.B. Patienten mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien (bei gleichzeitigem Vorliegen einer autonomen Neuropathie, einer psychiatrischen Erkrankung oder einem Lebensalter &gt; 75 Jahre), Patienten mit kardialen Ereignissen in der Anamnese, Patienten mit einer Entgleisung des Glukosestoffwechsels (Hyperglykämie, HbA1c &gt; 8,5%) in Verbindung</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie eine Kombinationstherapie von Metformin und Exenatide für Patienten mit einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> betrachtet. Der pharmazeutische Unternehmer begründet sein Vorgehen mit dem Therapiehinweis zu Exenatide, der besagt, dass Exenatide Patienten vorbehalten bleiben sollte „bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme zu rechnen ist“<sup>28</sup>.</p> <p>Eine solche Population leitet sich zum einen jedoch nicht aus dem Anwendungsgebiet von Lixisenatid ab. Des Weiteren ist eine Therapie bestehend aus Sulfonylharnstoffen und Metformin auch bei Patienten mit einem BMI &gt; 30 nicht ausgeschlossen.</p> <p>Zum anderen entspricht das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, eine Patientenpopulation allein auf Basis des BMI festzulegen, nicht der im Therapiehinweis beschriebenen Patientenpopulation, für die im Einzelfall eine Therapie mit Exenatide geeignet ist. Weitere entscheidende Faktoren, die im Therapiehinweis die Patientenpopulation abgrenzen, wie unzureichende Blutzuckereinstellung unter Ausschöpfung einer oralen antidiabetischen Therapie sowie die hohe Wahrscheinlichkeit einer Insulinresistenz, blieben bei der vom pharma-</p>

<sup>28</sup> Anlage IV der AM-Richtlinie, Therapiehinweis zu Exenatide, Seite 64 ff

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit einer Hospitalisierung, Patienten mit akuten Thrombosen bzw. einem diabetischen Fußsyndrom auf der Basis einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sowie Patienten mit ausgeprägter Adipositas (BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>) [3-7].</p> <p>Belastbare epidemiologische Daten zur Häufigkeit von Typ-2-Diabetikern mit Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegen Sulfonylharnstoffe liegen für Deutschland nicht vor. Insgesamt wird der Anteil der Typ-2-Diabetiker mit absoluten und relativen Kontraindikationen sowie Unverträglichkeiten gegenüber Sulfonylharnstoffen in der Versorgungsrealität aber auf ca. 39 % geschätzt [8]. Das entspricht etwa 1,15 Mio. Patienten. Dieser hohe Anteil rechtfertigt die Bildung einer Subpopulation, für die eine Therapie mit Lixisenatid (zbA) im Vergleich zu einer Behandlung mit Humaninsulin (ggfs. plus Metformin) als zVT indiziert ist.</p> <p>Daher ist nach Meinung des pU eine Aufteilung der zVT notwendig, um die gesamte Zielpopulation für das Teilanwendungsgebiet 1 (Lixisenatid in Kombination mit Metformin) adäquat abzubilden. Neben der durch den G-BA festgelegten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin gilt für Patienten mit den oben genannten absoluten bzw. relativen Sulfonylharnstoff-Kontraindikationen bzw. –Unverträglichkeiten die Kombination aus Humaninsulin (NPH) + Metformin (BOT) als zVT.</p> <p>Unter Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation von Glibenclamid wird unter dem Punkt „weitere Stoffwechsel- und Er-</p>	<p>zeitischen Unternehmer im Dossier abgegrenzten Patientenpopulation unberücksichtigt. Insgesamt liegen somit keine hinreichenden Gründe für die separate Betrachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer definierten Teilpopulation vor.</p> <p>Die Daten zum Vergleich der Kombinationstherapie Lixisenatid plus Metformin gegenüber Exenatide in Kombination mit Metformin als alternative Vergleichstherapie werden daher bei der Bewertung von Lixisenatid in der Kombinationstherapie aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wird als weitere alternative Vergleichstherapie die Kombinationstherapie von Metformin und Humaninsulin für Patienten, für die eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen aufgrund von Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht infrage kommt, betrachtet. Diese Patientengruppe lässt sich anhand der Fachinformationen nicht klar abgrenzen. Gemäß Fachinformation gehören z.B. schwere Leber- oder Nierenschäden zu den Kontraindikationen für eine Sulfonylharnstoff-Therapie. Für Metformin gelten diese jedoch ebenfalls, so dass für diese Patienten auch eine Kombination bestehend aus Lixisenatid und Metformin nicht geeignet ist. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind Sulfonylharnstoffe - unter Beachtung definierter Vorsichtsmaßnahmen - zugelassen. Auch für eine Therapieintensivierung mit Sulfonylharnstoffen bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen besteht keine Kontraindikation. Darüber hinaus werden im Dossier keine Daten für die vom pharma-</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nährungsstörungen“ die Gewichtszunahme explizit als häufiges Ereignis (&lt;10%, aber ≥1%) aufgeführt [2]. Sulfonylharnstoffe sind die antidiabetische Wirkstoffgruppe mit dem am stärksten ausgeprägten insulinotropen Effekt. Sie steigern die Sekretion von Insulin aus den β-Zellen der Pankreasinseln. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Gewichtszunahme ein Klasseneffekt aller Sulfonylharnstoffderivate ist.</p> <p>In der Literatur wird für Sulfonylharnstoffe von einer mittleren Steigerung des Körpergewichts um ca. 2 kg in 6 Monaten berichtet [2]. Für Mischinsuline wird eine mittlere Steigerung des Körpergewichts von 3 kg angegeben [9]. Insofern ist es medizinisch nicht sinnvoll, bereits adipöse Diabetespatienten mit Sulfonylharnstoffen zu behandeln und damit die Gewichtszunahme weiter zu fördern. Auch in der Anlage 21 zum Vertrag zur Durchführung der strukturierten Behandlungsprogramme (DMP) Diabetes mellitus Typ 2 auf der Grundlage des § 73a SGB V heißt es, dass Glibenclamid nur bei nicht übergewichtigen Patientinnen oder Patienten (BMI &lt; 25kg/m<sup>2</sup>) eingesetzt werden soll [10].</p> <p>Aus diesen Gründen wurden nur Patienten mit einer unzureichenden Stoffwechseleinstellung unter Metformin in die GetGoal-Studie eingeschlossen. Als Vergleichstherapie wurde ebenfalls unter dem Gesichtspunkt der Vermeidung einer weiteren Gewichtszunahme nicht Insulin sondern Exenatide gewählt.</p> <p>Weiterhin erachtet der pU die Aufführung einer weiteren zweck-</p>	<p>zeitischen Unternehmer eingegrenzte Patientenpopulation gegenüber der von ihm alternativ als zweckmäßig angesehenen Therapie vorgelegt. Humaninsulin in Kombination mit Metformin ist vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kombination Lixisenatid plus Metformin bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer eingegrenzte Patientengruppe. Zusammenfassend wird die im Dossier beschriebene Patientenpopulation, für die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen nicht infrage kommt, nicht als relevante Teilpopulation im Anwendungsgebiet gesehen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mäßigen Vergleichstherapie mit Exenatide und Metformin für adipöse Patienten mit Typ-2-Diabetes als medizinisch geboten. Dies ergibt sich zwingend aus dem Therapiehinweis des G-BA, der mit folgen-der Aussage: „...Der Einsatz von Exenatide 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 &gt; 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, so dass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. ...“, die Gabe von GLP-1-Rezeptoragonisten bei o.g. Patienten gegenüber einer Intensivierung mit Insulin als zweckmäßig und wirtschaftlich erachtet [9]. Dies ergibt sich medizinisch daraus, dass eine Vergleichstherapie wie Insulin oder Sulfonylharnstoff, für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen besitzt. Die Therapiealternative Insulin führt gerade bei übergewichtigen Patienten zu einer weiteren Gewichtszunahme, einer weiteren Erhöhung der Insulinresistenz und damit verbundenen Erhöhung der notwendigen Insulindosen (<i>zirculus vitiosus</i>).</p> <p>Die Vorgaben der Arzneimittelrichtlinie des G-BA in Anlage III sowie die Schulungskurse der DMP Programme sehen deswegen die Gewichtsreduktion bei Typ-2-Diabetes als wichtiges Ziel an [10]. So ist nach den Vorgaben der Diabetes DMP Schulungs- und Behandlungsprogramme mit der Basistherapie einer „...qualifizierten krankheitsspezifischen Ernährungsberatung (vor allem Reduktion</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Übergewicht)..“ zu starten [11].</p> <p>Epidemiologische und klinische Daten zeigen, dass Typ-2-Diabetes sehr häufig mit Übergewicht bzw. Adipositas assoziiert ist. Aktuelle Daten zur Prävalenz von Übergewicht und Adipositas legen zudem nahe, dass die Prävalenz der Adipösen weiter ansteigt. So sind in der gesamtdeutschen Population derzeit zirka ein Viertel der Menschen adipös [12]. Spezifische epidemiologische Daten zur Adipositas bei Patienten mit Typ-2-Diabetes liegen für Deutschland nicht vor. Jedoch kann davon ausgegangen werden, dass der Anteil adipöser Diabetespatienten deutlich über dem der (nicht diabetischen) Normalbevölkerung liegt. Eine Analyse des IMS Disease Analysers (MAT07/11) weist aus, dass ca. 60% aller Typ-2-Diabetes Patienten einen BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup> haben [13]. Bestätigung erhält dieses Ergebnis durch die Evaluationsergebnisse der strukturierten Behandlungsprogramme (DMP) bei Typ-2-Diabetes mellitus des Bundesversicherungsamtes (BVA). Diese Ergebnisse zeigen einen durchschnittlichen BMI aller im DMP eingeschriebenen Diabetespatienten (Typ-2) von 30,6 kg/m<sup>2</sup> [14].</p> <p>Adipositas gilt somit zweifelsfrei als einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung des Typ-2-Diabetes mellitus sowie der damit verbundenen kardiovaskulären Komplikationen. Adipositas ist per se schon mit einem höheren CV-Risiko verknüpft und insbesondere dann, wenn der Adipöse auch gleichzeitig Diabetiker ist [15]. Bindeglieder eines erhöhten CV-Risikos durch Adipositas sind Inflammation</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mation, Adiponektin und Insulinresistenz [16]. Insulinresistenz wiederum steht in Zusammenhang mit der Entstehung von Arteriosklerose [17]. Mit einem OR von 1,44 ist der BMI mit dem Auftreten eines Myokardinfarkts verknüpft [18]. Insofern wird deutlich, in welchem hohem Ausmaß generell und insbesondere ein erhöhter BMI zu einer Zunahme des CV-Risikos führt. Die Therapie adipöser Diabetespatienten sollte diesem Umstand bei der Auswahl einer geeigneten Pharmakotherapie Rechnung tragen. Da sowohl Sulfonylharnstoffe als auch Insulin regelhaft zu einer Gewichtszunahme führen [1, 2, 19], ist der Einsatz gewichtsneutraler bzw. gewichtsreduzierender Antidiabetika medizinisch geboten. Alle GLP-1 Rezeptoragonisten haben ihr Potenzial zur Gewichtsabnahme in zahlreichen randomisierten kontrollierten Studien unter Beweis gestellt. So auch Lixisenatid [20].</p> <p>In einem direkten Vergleich zwischen Lixisenatid und Exenatide, jeweils in Kombination mit einer unzureichenden Metformintherapie (GetGoal-X) betrug die mittlere Gewichtsabnahme bei Patienten mit einem BMI &gt; 30kg/m<sup>2</sup> im Lixisenatid-Arm 3,3 Kilogramm im Beobachtungszeitraum von 24 Wochen. Bei vergleichbarer Güte der Stoffwechseleinstellung traten unter Lixisenatid im Vergleich zu Exenatide signifikant weniger dokumentierte symptomatische Hypoglykämien auf [21].</p> <p>Auf die zusätzliche Behandlung dieser Patienten mit einem Sulfonylharnstoff wurde aus den o.g. Gründen deshalb bei der Konzep-</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tion der Studie bewusst verzichtet. Sowohl eine Kombination mit einem Sulfonylharnstoff als auch eine „frühe“ Insulintherapie (BOT, SIT oder CT) hätte die Gewichtsproblematik dieser Patienten unnötig verstärkt.	
Seite 5, 6, 10, 21, 37 und 48	<p><u>IQWIG:</u></p> <p><i>In der Indikation Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff weicht der pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und benennt eine basalunterstützte orale Therapie (BOT) bestehend aus Humaninsulin (NPH) plus Metformin plus Sulfonylharnstoff. Diese Dreifachkombination wird medizinisch als nicht sinnvoll erachtet. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt.</i></p> <p><i>Der pU begründet seine Wahl damit, dass das von ihm vorgeschlagene Therapieschema im Versorgungsalltag häufig anzutreffen ist und sich die Wirkstoffe hinsichtlich ihrer Wirkmechanismen gut ergänzen. In seiner Argumentation bezieht sich der pU auf verschiedene Leitlinien, in denen eine BOT erst nach dem Versagen von 2 oralen Antidiabetika empfohlen wird. In beiden vom pU aufgeführten Leitlinien wird die BOT jedoch dahin gehend spezifiziert, dass als Kombinationspartner des Basalinsulins insbesondere Metformin (und nicht die Kombination aus 2 oralen Antidiabetika) empfohlen wird. Weitere Leitlinien stehen einer Kombination aus 3 und mehr Wirkstoffen sogar eher kritisch gegenüber und sehen das Sicherheitsprofil durch steigende unerwünschte Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) einge-</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>schränkt.</i></p> <p><i>Der pU legt keine systematische Suche nach Evidenz vor, um den Nutzen der genannten alternativen Vergleichstherapie in der Indikation nachzuweisen. Dies ist jedoch eine notwendige Voraussetzung bei der Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</i></p> <p><i>Der pU führt weiter aus, dass auch das Studienprogramm zu Lixisenatid aufgrund der in Leitlinien empfohlenen Therapieeskalation nach Versagen von 2 oralen Antidiabetika ausschließlich als Therapieintensivierung (d. h. als „add-on“-Gabe zu Metformin plus Sulfonylharnstoff) durchgeführt wurde. Die Auswahl von Studien mit Basalinsulin plus Metformin und Sulfonylharnstoff ist aus Sicht des pU daher notwendig, um einen fairen und objektiven (indirekten) Vergleich zu garantieren. Dieser Argumentation des pU wird nicht gefolgt, da sich die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht danach richtet, welche Interventionen in den verfügbaren Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich eingesetzt wurden. Zudem kann die Eskalation einer antidiabetischen Therapie (nach Versagen von 2 oralen Antidiabetika) auch einen Austausch einzelner Therapiekomponenten beinhalten. Eine Fortführung der Vortherapie ist nicht zwingend notwendig.</i></p> <p><i>Zusammenfassend wird dem Vorgehen des pU hinsichtlich der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gefolgt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lixisenatid in der Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoffen wird die vom G-BA festge-</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>legte zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin) herangezogen</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Dreifachkombination wird von verschiedenen Leitlinien unterstützt: In einer entsprechenden Empfehlung der schottischen Leitlinien heißt es wörtlich: „Die Gabe von oralem Metformin und Sulfonylharnstoffen sollte fortgeführt werden, wenn eine Insulintherapie angezeigt ist (Empfehlungsgrad A)“ [22]. Auch die britischen Leitlinien kommen zu dem gleichen Schluss: „Bei Start einer Insulintherapie soll mit Metformin (und Acarbose, wenn gegeben) und/oder Sulfonylharnstoffen weiter behandelt werden“ [23]. Die Leitlinienempfehlungen basieren auf der Tatsache, dass die Kombination dieser drei Wirkstoffe (Metformin + Sulfonylharnstoff + Basalinsulin) pathophysiologisch gut begründet ist. In drei großen Interventionsstudien (LAPTOP, APOLLO, 4T-Studie) wurde die Basistherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff über die gesamte Studiendauer fortgeführt [24-26]. Alle drei Studien wurden von Ethikkommissionen in den teilnehmenden Ländern genehmigt.</p> <p>Auch in der Versorgungsrealität spielt die Kombination von Metformin + Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin eine bedeutende Rolle, da der Einsatz der Leitsubstanzen durch Verordnungsquoten von 87% in den einzelnen KV Regionen klar definiert ist, bevor die Insu-</p>	<p>Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen<sup>10</sup>. Eine Dreifachkombination wird in den vom pharmazeutischen Unternehmer zitierten Leitlinien nicht empfohlen, vielmehr wird zur Dreifachkombination angemerkt, dass die Evidenz hierzu begrenzt ist. Des Weiteren wird eine BOT dahingehend spezifiziert, dass primär Metformin zusätzlich zu einem Basalinsulin empfohlen wird und nicht eine Kombination mit zwei oralen Antidiabetika. Auch ist nach Versagen einer Kombinationstherapie aus zwei oralen Antidiabetika im Rahmen einer Therapieeskalation nicht zwingend die Fortführung der bisherigen Therapie, sondern vielmehr ein Austausch einzelner Behandlungs-Komponenten gegen Basalinsulin möglich<sup>8,9</sup>.</p> <p>Zusammenfassend wird der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gefolgt. Da somit keine Nachweise für die Nutzenbewertung von Lixisenatid in der Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika (Metformin und Sulfonylharnstoffen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin, ggf. nur Humaninsulin</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lintherapie angezeigt ist [27]. Nach einer Analyse von Insight Health werden rund 51.000 Patienten mit einer basalunterstützten Therapie (BOT) aus Metformin, Sulfonylharnstoff und Insulin therapiert. Weitere 95.000 Patienten erhalten eine BOT aus Basalinsulin plus Metformin. Dies stellt somit eine relevante Patientenpopulation dar [28].</p> <p>Ungeachtet dessen musste der indirekte Vergleich auch aus Gründen der Objektivität in der vorliegenden Form durchgeführt werden. Nur diese Vorgehensweise gewährleistet aus Sicht des pU einen objektiven und fairen Vergleich um die beiden Interventionen Lixisenatid und Basalinsulin unmittelbar miteinander vergleichen zu können. Andernfalls hätte man zwei unterschiedliche Therapie-regime miteinander verglichen (Dreifach-Kombination versus Zweifach-Kombination) und dadurch keine Rückschlüsse auf den Effekt und das Ausmaß der Intervention durch die zu vergleichenden Wirkstoffe ziehen können. Denn die unerwünschten Nebenwirkungen von Sulfonylharnstoffen wie Hypoglykämien und Gewichtszunahme (z.B. gemäß Fachinformation Glibenclamid) würden beim vom GBA vorgeschlagenen Vergleich Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff vs. Metformin + Humaninsulin in der Lixisenatid-Gruppe einen Bias im Gegensatz zum Vergleichsarm Metformin + Humaninsulin bewirken. Auch aus diesem Grunde stellt die Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin keinen fairen Vergleich dar.</p> <p>In einer prospektiv geplanten direkten Vergleichsstudie (Metformin</p>	<p>vorliegen, gilt der Zusatznutzen von Lixisenatid als nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>+ Sulfonylharnstoff + Lixisenatid versus Metformin + Humaninsulin) wie es das G-BA-Beratungsprotokoll vom 07.03.12 vorsieht [29], hätte man das Versagen und damit das Absetzen des Sulfonylharnstoffs im Humaninsulin-Arm durch entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien sicherstellen können. In einem retrospektiv durchgeführten indirekten Vergleich ist dies jedoch nachträglich nicht möglich, deswegen muss der indirekte Vergleich auch in der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe enthalten, um das Leitlinien-konforme „Versagen“ von zwei OADs abzubilden.</p> <p>Dem vom pU eingereichten indirekten Vergleich zu dieser Population muss aus den o.g. Gründen Rechnung getragen werden. Unverständlich ist das Vorgehen des IQWiG, diese Evidenz mit dem Hinweis „medizinisch nicht sinnvolle zweckmäßige Vergleichstherapie“ abzulehnen und den indirekten Vergleich gar nicht in seine Bewertung mit einzubeziehen.</p> <p>Als Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs nach der Methode von Bucher konnte gezeigt werden, dass das Risiko eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie zu erleiden unter Lixisenatid im Vergleich zu Humaninsulin bei vergleichbarer Soffwechseleinstellung (Differenz der mittleren HbA1c-Veränderung = 0,07%) statistisch signifikant reduziert ist (OR 0,46; 95% KI 0,219-0,958; p = 0,039). Gleichzeitig erfolgte unter Lixisenatid im Beobachtungszeitraum von 24 Wochen eine statistisch signifikante Gewichtsabnahme (Differenz der mittleren Gewichtsveränderung = - 3,62 Kilo-</p>	<p>Der Einwand ist unbegründet. Das IQWiG hat den Nutzen der Kombination von Lixisenatid mit Metformin und Sulfonylharnstoff auftragsgemäß auf der Grundlage des fristgerecht eingereichten Dossiers und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die die Geschäftsstelle dem pharmazeutischen Unternehmer auf dessen Anforderung hin im Beratungsgespräch zur Erstellung des Dossiers gemäß § 8Abs.1 Satz 2 empfohlen hat, bewertet. Die Nutzenbewertung des IQWiG ist frei von Verfahrensfehlern; insbesondere war das IQWiG nicht verpflichtet, den Nutzen der Kombination von Lixisenatid in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der vom pharmazeutischen Unternehmer selbst gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gramm; 95% KI -5,86 bis -1,38; p = 0,0016).</p> <p>Das o.g. Vorgehen des IQWiG widerspricht darüber hinaus auch dem Willen des Gesetzgebers, der es als sachgerecht ansieht, den Zusatznutzen gegenüber derjenigen Vergleichstherapie nachzuweisen, bei der der Zusatznutzen aufgrund der vorhandenen Evidenz belegt ist [siehe dazu 30]. Damit soll sichergestellt werden, dass vorhandene Evidenz nicht aus formalen Gründen verloren geht.</p> <p>Aus den o.g. vielfältigen Gründen stimmt der pU nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA zum Teilanwendungsgebiet 3 überein. Aus formalen Gründen wurde nun ein indirekter Vergleich mit der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Dieser zeigt ebenfalls die Vorteile von Lixisenatid gegenüber der zVT in Bezug auf das Hypoglykämierisiko sowie die Gewichtsveränderung [31].</p> <p>In der 3-armigen Studie von Bergenstal <i>et al.</i> (2009) mit einer Behandlungszeit von 24 Wochen, wurde bei Patienten nach Versagen von Metformin + Sulfonylharnstoff in einem randomisierten Behandlungsarm der Sulfonylharnstoff abgesetzt und die Patienten nur mit Humaninsulin (Mischinsulin BIAsp 30 BID) + Metformin weiterbehandelt [32]. Das bestehende Netzwerk zum Teilanwendungsgebiet 3 konnte so abgeändert werden, dass ein adjustierter indirekter Vergleich von Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff versus Humaninsulin (BIAsp 30 BID) + Metformin möglich ist. Das Netz-</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werk enthält die Studien GetGoal-S, Kendall <i>et al.</i> (2005), Apovian <i>et al.</i> (2010) und Bergenstal <i>et al.</i> (2009) [32-35]. Die Brückenkomparatoren sind Placebo + Met + SH und Exenatide + Met + SH.</p> <p>Die o.g. vier RCTs mit insgesamt 1664 Patienten wurden in den paarweisen adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossen. Metaanalysen wurden auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten durchgeführt. Für die paarweisen indirekten Vergleiche wurde die Methode nach Bucher angewandt. Für den HbA1c und das Gewicht wurden die Differenzen der mittleren Veränderung (MD) und die 95% Konfidenzintervalle (KI) ermittelt. Zur Auswertung der Hypoglykämien, der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und der HbA1c-Zielerreichung wurde das Odds Ratio (OR) und das 95% Konfidenzintervall (KI) bestimmt.</p> <p>Patienten unter Lixisenatid + Met + SH zeigten gegenüber Humaninsulin + Met ein hoch-signifikant niedrigeres Hypoglykämierisiko sowohl für bestätigte symptomatische Hypoglykämien (OR: 0,11; 95% KI: 0,04; 0,26), als auch für Hypoglykämien jedweder Art (OR: 0,12; 95% KI: 0,05; 0,28). Patienten unter Lixisenatid + Met + SH zeigten gegenüber Humaninsulin + Met eine hoch-signifikante Gewichtsverminderung (MD: -6,11kg; 95% KI: -7,57; -4,67). Patienten unter Lixisenatid + Met + SH zeigten gegenüber Humaninsulin + Met einen signifikanten Unterschied in der HbA1c-Reduktion (MD: +1,08%; 95% KI: 0,41; 1,75) und in der Zielerreichung (HbA1c &lt; 7%) betrug das OR: 0,26; 95% KI: 0,11; 0,66. Die Ergeb-</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nisse für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse sind wegen der geringen Ereignisanzahl und dem sehr breiten Konfidenzintervall für das odds ratio nicht aussagekräftig (OR: 2,24, 95% KI: 0,48; 10,56). Die Ergebnisse bezüglich bestätigter symptomatischer Hypoglykämien wurden durch Sensitivitätsanalysen bestätigt [31].</p> <p>Eine inhaltliche Bewertung dieser Analyse hält der pU nicht für erforderlich, da der Zusatznutzen von Lixisenatid gegenüber einer versorgungsrelevanteren zVT im gleichen Anwendungsgebiet bereits nachgewiesen wurde.</p> <p>Darüber hinaus ist festzustellen, dass eine konventionelle Insulintherapie nach Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika von den evidenzbasierten Therapieleitlinien nicht unterstützt wird, sondern lediglich als Kompromisstherapie bei Patienten mit eingeschränkten mentalen und motorischen Fähigkeiten empfohlen wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir fordern deshalb das IQWiG an dieser Stelle noch einmal nachdrücklich auf, den bereits am 15.03.13 mit dem Nutzendossier eingereichten indirekten Vergleich für das Teilanwendungsgebiet 3 inhaltlich zu prüfen.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>G-BA:</u> <i>Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V: 2013-03-15-D-061 Lixisenatid</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Der pU weist darauf hin, dass der GBA in der veröffentlichten Festsetzung und Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 17.06.13 (mit Stand vom Dezember 2012 bzw. Juni 2013) von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Beratungsprotokoll vom 07.03.2012 abweicht, ohne dies inhaltlich zu begründen [29, 36].</p> <p>Im Einzelnen wird festgestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der G-BA hat mit seiner Veröffentlichung am 17.06.2013 eine neue zVT für Lixisenatid festgelegt. Diese zVT weicht in wichtigen Aspekten von der zuvor im Beratungsgespräch festgesetzten zVT ab. Während die Neufestsetzung im Dezember 2012 (und damit noch vor Einreichung des Dossiers) erfolgte, wurde Sanofi-Aventis erst am 17.06.2013 mit Veröffentlichung des</li> </ol>	<p>Es erfolgte lediglich eine redaktionelle Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an die Formulierung des zugelassenen Anwendungsgebiets von Lixisenatid gemäß Fachinformation<sup>29</sup>. Diese Ausführung hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Lixisenatid.</p>

<sup>29</sup> Fachinformation Lyxumia® (Lixisenatid); Stand der Information: Februar 2013

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>G-BA hierüber informiert.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Die vom G-BA festgesetzte zVT steht unter dem Vorbehalt des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Änderungen in diesen Erkenntnissen können nach Angaben des G-BA eine Neufestsetzung der zVT erforderlich machen. Der G-BA hat bislang keine Gründe für diese Neufestsetzung transparent vorgelegt.</li> <li>3. Medizinisch ist die vom G-BA am 17.06.2013 veröffentlichte zVT für vier Anwendungsgebiete nicht nachvollziehbar, da hier der Einsatz von Metformin in Kombination mit Insulin die ausreichende Wirksamkeit von Metformin voraussetzt, also einen Zustand beschreibt, in der die zusätzliche Gabe von Insulin kontraindiziert ist.</li> <li>4. Das IQWiG hat seine Bewertung auf der Grundlage der inzwischen veralteten zVT vom 22.02.2012 durchgeführt. In Teilen ist das IQWiG von dieser zVT abgewichen, ohne dies kenntlich zu machen oder Gründe hierfür vorzulegen.</li> <li>5. Es ist unklar, auf welcher Grundlage nun die tatsächliche Nutzenbewertung von Lixisenatid erfolgt. Dies ist aber eine wichtige Voraussetzung für das laufende Stellungnahmeverfahren.</li> </ol>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5, 6, 9 und 36	<p><u>IQWiG:</u></p> <p><i>In der Indikation Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff beschränkt sich der pU auf einen Teil der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (nur Humaninsulin [NPH] anstelle von Humaninsulin.</i></p> <p><i>Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nur bedingt: Er benennt Sulfonylharnstoff plus Humaninsulin (NPH) als zweckmäßige Vergleichstherapie und schränkt die Humaninsulin-Gabe folglich auf ein Basalinsulin (NPH) ein. Die alleinige Gabe eines Basalinsulins (ggf. in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff) bildet jedoch nur einen Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und es sind weitere Therapieschemata als zweckmäßige Vergleichstherapie sinnvoll und möglich.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Einstieg in die Insulintherapie nach Ausschöpfung einer oralen Behandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoff wurde in drei großen Interventionsstudien systematisch geprüft [24-26]. Daraus leiten die amerikanische (ADA) sowie die europäische (EASD) Diabetesgesellschaft in einem gemeinsamen Konsensus Statement die Empfehlung ab, den Einstieg in die Insulintherapie primär mit einem Basalinsulin zu beginnen [37, 38].</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer werden in dieser Patientengruppe für die Betrachtung des Zusatznutzens zwei Teilpopulationen unterschieden: zum einen Patienten, die mit Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin allein behandelt wurden und zum anderen Patienten, die mit Lixisenatid in Kombination mit einem Basalinsulin und Metformin behandelt wurden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Metformin und Humaninsulin festgelegt. Für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist, ist Humaninsulin allein die</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ungeachtet dessen, wäre es praktisch unmöglich den Einsatz eines neuen Arzneimittels gegen alle bereits etablierten Therapiemöglichkeiten zu vergleichen. Das käme einer Multiplizierung der klinischen Studien ins Undurchführbare gleich. Es sollte ausreichen, den Vergleich gegen eine relevante Standardtherapie durchzuführen. Das bestätigt auch das IQWiG in einem anderen Zusammenhang selbst auf Seite 33 der Dossierbewertung, hier heißt es wörtlich: "... die zweckmäßige Vergleichstherapie dient jedoch nicht dazu, alle Fallkonstellationen abzudecken, sondern sie soll für den überwiegenden Teil der Patienten in der jeweiligen Indikation zweckmäßig sein".</p> <p>An dieser Stelle sei darauf verwiesen, dass in allen europäischen Ländern, in denen eine Nutzenbewertung von Lixisenatid durchgeführt wurde, in den Teilanwendungsgebieten 1 - 3 (nach Ausschöpfung der oralen antidiabetischen Therapie), Exenatide (bzw. Liraglutide) als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wurde. Das sind: Belgien, Dänemark, Estland, Finnland, Frankreich, Italien, Norwegen, Österreich, Schweden, Spanien, United Kingdom.</p>	<p>zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Patientengruppe wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht betrachtet.</p>
Seite 6 und 10	<p><u>IQWiG:</u> <i>In der Indikation Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin beschränkt sich der pU auf einen Teil der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichs-therapie (nur intensivierete konventionelle Insulin-Therapie) anstelle von Humaninsulin. Der pU folgt der</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA insofern nur bedingt: Er benennt eine intensiviertere konventionelle Insulintherapie (ICT), bestehend aus einem Basal- und einem Bolusinsulin ggf. in Kombination mit Metformin, als zweckmäßige Vergleichstherapie.</i></p> <p><i>Er spezifiziert die Insulin-Therapie als eine 3- bis 4-mal tägliche Gabe von Normalinsulin in Kombination mit einer 1- bis 2-mal täglichen Gabe von NPH-Insulin. Die ICT bildet jedoch nur einen Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Für eine patientenindividuelle Optimierung können weitere Strategien medizinisch sinnvoll sein (z. B. konventionelle Insulin-Therapie, basalunterstützte orale Therapie).</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Siehe letzter Absatz des vorangegangenen Abschnitts.</p> <p>Ungeachtet dessen, wäre es auch in diesem Fall (analog zur Vorgehensweise bei Patienten nach Ausschöpfung der oralen antidiabetischen Therapie) praktisch unmöglich, den Einsatz eines neuen Arzneimittels gegen alle bereits etablierten Therapiemöglichkeiten zu vergleichen. Es sollte ausreichen, den Vergleich gegen eine relevante Standardtherapie durchzuführen, die von den aktuellen Leitlinien für einen relevanten Teil der Diabetespatienten empfohlen wird.</p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 92 ff.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 6, 11, 32 und 56	<p><u>IQWiG:</u> <i>Gemäß Fachinformation sind auch weitere Kombinationen mit Lixisenatid zugelassen (z. B. mit Acarbose). Hierfür legt der pU jedoch keine Daten vor und ein Zusatznutzen ist folglich nicht abzuleiten.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Gemäß des GBA Beratungsprotokolls zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 07.03.2012 und der vom GBA veröffentlichten Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 17.06.2013 (Stand Dezember 2012) zu Lixisenatid gibt es kein Teilanwendungsgebiet für die Kombination aus Lixisenatid und Acarbose zu einer der definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien [29, 36]. Ein solches Teilanwendungsgebiet wäre auch vor dem Hintergrund der Einordnung der Substanzklasse der Alpha-Glukosidasehemmer in den medizinischen Leitlinien, insbesondere auch der aktuellen (vorläufigen) Fassung der Nationalen Versorgungsleitlinie als Substanzen mit einer eher schwach ausgeprägten plasmaglukosesenkenden Wirkung, nicht nachvollziehbar. In der NVL wird darüber hinaus festgestellt, dass keine Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte für <math>\alpha</math>-Glukosidasehemmer vorliegen. Die untergeordnete Bedeutung von Acarbose in der Versorgungsrealität spiegelt sich auch in den seit 1996 kontinuierlich rück-</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	läufigen Verordnungszahlen wider [39]. Aus diesem Grunde wurde darauf verzichtet, Lixisenatid in Kombination mit $\alpha$ -Glukosidasehemmern gegen eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu vergleichen.	
Seite 6	<p><u>IQWiG:</u> <i>Der pU legt für keine der 4 in der Nutzenbewertung betrachteten Fragestellungen eine direkt vergleichende Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Phase-III-Studien von Lixisenatid wurden entsprechend der internationalen Zulassungsrichtlinien durchgeführt. Naturgemäß unterscheiden sich die Voraussetzungen von Zulassung und der frühen Nutzenbewertung. Zum Zeitpunkt der Planung der Phase-III-Studie waren die zweckmäßigen Vergleichstherapien für die frühe Nutzenbewertung noch nicht bekannt. Daher ist der Vorwurf man habe keine direkten Vergleiche durchgeführt nicht gerechtfertigt. Es liegt also in der Natur der frühen Nutzenbewertung, dass bei vielen der derzeit neu zugelassenen Arzneimittel, indirekte Vergleiche herangezogen werden müssen.</p> <p>In der Verfahrensordnung des GBA, 5.Kapitel, §18 Abs.3, heißt es dazu wörtlich: „...Für die erstmalige Bewertung nach § 35a des Fünf-</p>	Siehe Ausführungen Seite 60 ff.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ten Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Reichen die Zulassungsstudien nicht aus, kann der Gemeinsame Bundesausschuss weitere Nachweise verlangen. Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der besten verfügbaren Evidenzstufe einzureichen.“</p> <p>Selbstverständlich laufen derzeit noch Studien die für eine Nutzenbewertung relevant sind. So wurde mit der Durchführung der (Get-Goal-Duo-2 Studie) im Teilanwendungsgebiet 4 bzw. 5 Anfang diesen Jahres nach Maßgabe des G-BA-Beratungsgesprächs vom 22.02.2012 begonnen [40]. Die dreiarmlige Studie mit insgesamt 285 Patienten pro Behandlungsarm hat eine Beobachtungsphase von 26 Wochen und vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Lixisenatid bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, deren HbA1c-Zielwert mit einer Kombinationstherapie aus Basalinsulin (Insulin glargin) ± Metformin nicht erreicht werden kann mit einer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Basal-Bolus-Therapie (1x täglich Insulin glargin plus 3x täglich Insulin glulisin ± Metformin) und einer</li> <li>b) BOT-plus-Therapie (1x täglich Insulin glargin plus 1x täglich Insulin glulisin ± Metformin)</li> </ul> <p>Primärer Endpunkt ist die HbA1c-Reduktion. Sekundäre Endpunkte</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) der Anteil der Patienten, die den HbA1c-Zielwert von &lt; 7% bzw. ≤ 6,5% erreichen,</li> <li>b) Gewichtsentwicklung und</li> <li>c) Häufigkeit schwerer sowie dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien (Plasmaglukose &lt; 60mg/dl).</li> </ul> <p>Nach Maßgabe des G-BA Beratungsgesprächs vom 22.02.12 werden Patient Reported Outcomes mit validierten Fragebögen erhoben [Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) und Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQOL-Lite)]. Das Ergebnis der Studie wird im 4. Quartal 2014 erwartet.</p> <p>Darüber hinaus teilt der pU die Einschätzung, dass für neue Antidiabetika kardiovaskuläre Outcome-Daten vorgelegt werden müssen. Aus diesem Grund wurde mit ELIXA bereits im Juni 2010 eine Endpunktstudie mit insgesamt 6.000 Patienten (3.000 pro Gruppe) begonnen [41]. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Beurteilung kardiovaskulärer Ereignisse während der Behandlung mit Lixisenatid bei Typ-2-Diabetikern nach einem akuten Koronarsyndrom. Primärer Endpunkt ist die Evaluierung der Inzidenz kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht letalem Herzinfarkt, nicht letalem Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina) über</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>204 Wochen (4 Jahre) bei Typ-2-Diabetikern, bei denen mindestens 5 Tage bis maximal 12 Wochen vor Studienbeginn das akute, Biomarker-positive Koronarsyndrom aufgetreten ist. Sekundäre Endpunkte sind: der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht letalem Herzinfarkt, nicht letalem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder Hospitalisierung wegen koronaren Revaskularisierungsprozeduren; die Albuminausscheidung im Urin (basierend auf dem Verhältnis von Albumin/Kreatinin) nach etwa 2 Jahren (108 Wochen); die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lixisenatid.</p> <p>Die statistische Analyse erfolgt in zwei Schritten:</p> <p>a) Nicht-Unterlegenheit (Sicherheit) von Lixisenatid versus Placebo (mit 97,5%iger Sicherheit kann ausgeschlossen werden, dass Lixisenatid das Risiko für den o.g. kombinierten Endpunkt um mehr als 30 % erhöht; 844 Patienten erleiden Ereignis, Power 96%).</p> <p>b) Überlegenheit (Wirksamkeit) von Lixisenatid versus Placebo, dass das Risiko für den o.g. kombinierten Endpunkt auf dem 2,5%-Signifikanzniveau signifikant verringert wird (Lixisenatid verringert das Auftreten des kombinierten Endpunkts um 20%, Power 90%).</p> <p>Die Ergebnisse der Langzeitstudie werden bereits Mitte 2014 erwartet.</p> <p>Die Auswirkung der Therapie mit den jeweiligen Antidiabetika auf</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>das Eintreten eines kombinierten kardiovaskulären Endpunkts gegenüber einer Behandlung mit Placebo wird vergleichbar zur genannten Outcome-Studie ELIXA (Lixisenatid) auch in der Outcomestudien SAVOR (Saxagliptin) untersucht. Dabei werden bei ELIXA 6.000 Patienten und bei SAVOR 16.500 Patienten über eine nahezu gleiche Laufzeit von 4 Jahren eingeschlossen [41, 42]. Die unterschiedliche Patientenzahl erklärt sich auch aus dem Design: Bei SAVOR sind es generell Typ-2-Diabetiker mit einem HbA1c-Wert gleich oder über 6,5% und kardiovaskulärem Risiko, während die Therapie bei ELIXA unmittelbar nach Feststellung eines Biomarker-positiven, akuten Koronarsyndroms bei Typ-2-Diabetikern begonnen wird. Rechnerisch ist dabei die Wahrscheinlichkeit des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall und Klinikeinweisung wegen Angina pectoris in der ELIXA-Studie höher. Die Studie hat eine genügende Power, um für die Lixisenatid- Gruppe zeigen zu können, daß 20% weniger Ereignisse gegenüber Placebo auftreten.</p>	
Seite 6, 12 und 18	<p><u>IQWiG:</u> <i>Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch. Im Rahmen einer bibliografischen Literaturrecherche identifiziert der pU 3 Studien, die er den indirekten Vergleichen zuordnet (Brückenkomparator 1: Derosa 2010 und Derosa 2011; Brückenkomparator 2: Arechevaleta 2011). Die Studien von Derosa sind für die Nutzenbewertung nicht rele-</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>vant, da die in den Studien eingesetzten Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid bzw. Glimepirid) hinsichtlich Startdosis und Titrationsschema nicht zulassungskonform angewendet wurden. Die Studie Arechevaleta 2011 eignet sich nicht für den indirekten Vergleich, da sich die Population von der der Studie EFC10780 maßgeblich unterscheidet (insbesondere hinsichtlich des Ausgangs-HbA1c-Wertes, aber auch im Hinblick auf Alter und BMI).</i></p> <p><i>In der Studie Derosa 2010 erhielten alle Patienten der Glibenclamid-Gruppe eine initiale Dosis von 3-mal täglich 2,5 mg. Nach 1 Monat wurden die Patienten auf eine Erhaltungsdosis von 3-mal täglich 5 mg umgestellt. Es wurden folglich alle Patienten mit der maximal zugelassenen Dosis von 15 mg Glibenclamid pro Tag behandelt. Diese Titration erfolgte unabhängig vom jeweils gemessenen Blutzuckerwert und ohne Berücksichtigung des individuellen Hypoglykämierisikos. Gemäß der Fachinformation zu Glibenclamid soll die Therapie jedoch einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 2,5 bis 5 mg Glibenclamid 1-mal täglich. Eine Dosiserhöhung soll in Abhängigkeit von der Stoffwechsellage schrittweise auf die therapeutisch erforderliche tägliche Dosis erfolgen. Die maximale Dosis sind 3 Tabletten mit jeweils 5 mg täglich (In der Studie wurde die nicht mikronisierte Form verwendet. 15 mg entsprechen 10,5 mg der in Deutschland gängigen mikronisierten Form).</i></p> <p><i>In der Studie Derosa 2011 zeigt sich das gleiche Vorgehen bei</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Verwendung eines anderen Sulfonylharnstoffes (Glimepirid: Startdosis 3 mg und Erhaltungsdosis 6 mg [entspricht der maximal zugelassenen täglichen Dosis]). Folglich entsprachen in beiden Studien weder die Startdosierung noch das in der Studie verwendete Titrationsschema den Zulassungsvoraussetzungen der jeweiligen Sulfonylharnstoffe. Diese Studien erlauben somit keine Aussagen im Vergleich zur zulassungskonform angewendeten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Entsprechend können diese Studien nicht für Aussagen zum Zusatznutzen der Kombination Lixisenatid plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid] plus Metformin) herangezogen werden.</i></p> <p><i>Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass sich die Patientenpopulationen in den beiden Derosa-Studien zudem von derjenigen der GetGoal-X-Studie deutlich unterscheiden (insbesondere deutlich höherer HbA1c-Wert, deutlich niedrigerer BMI, unterschiedliche Metformin-Dosierungen).</i></p> <p><i>Die Patientenpopulationen in den beiden Studien EFC10780 und Arechavaleta 2011 unterscheiden sich deutlich voneinander. Insbesondere die Unterschiede im mittleren HbA1c-Wert zum Screeningzeitpunkt (8,3 % in EFC10780 vs. 7,5 % in Arechavaleta 2011, jeweils in beiden Therapiearmen) führen dazu, dass die im indirekten Vergleich resultierenden Therapieeffekte nicht interpretierbar sind. So ist bei einem höheren Ausgangs-HbA1c-Wert eine ver-</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>gleichsweise größere absolute Senkung möglich als von einem niedrigeren HbA1c-Ausgangswert. Dies zeigt sich auch beim Vergleich der durchschnittlichen HbA1c-Senkung durch den in beiden Studien verwendeten Brückenkomparator Sitagliptin plus Metformin: Während die Therapie von Sitagliptin (100mg/Tag) plus Metformin (stabile Dosis von <math>\geq 1500</math> mg/Tag) in der Studie EFC10780 zu einer durchschnittlichen HbA1c-Senkung von 0,7 % (HbA1c zu Studienbeginn 8,1 %, HbA1c nach 24 Wochen 7,4 %) nach 24 Wochen führte, wurde über einen ähnlichen Zeitraum (30 Wochen) in Arechavaleta 2011 lediglich eine Senkung von ca. 0,4 % erreicht (HbA1c zu Studienbeginn 7,5 %, HbA1c nach 30 Wochen 7,1 %). Daran wird deutlich, dass die blutzuckersenkende Potenz von Lixisenatid (Studie EFC10780) und Glimepirid (Arechavaleta 2011) in diesen beiden Studien nicht verglichen werden kann. Es ist unklar, ob die durchschnittliche HbA1c-Senkung unter Lixisenatid und Glimepirid ähnlich gewesen wäre, wenn die Patienten in den beiden Studien von einem einheitlichen HbA1c-Wert gestartet wären. Überdies sind die unterschiedlichen Hypoglykämie-Raten in den beiden Studien ein Indikator für die differierenden Patientenpopulationen: Während in der Studie Arechavaleta 2011 7 % der mit Sitagliptin plus Metformin behandelten Patienten eine symptomatische Hypoglykämie aufweisen, sind es in der Studie EFC10780 im entsprechenden Therapiearm nur 2 %.</i></p> <p><i>In der Studie Arechavaleta 2011 lag zudem bei etwa 23 % der Patienten der HbA1c-Wert unter 7,0 %. Für einen relevanten Teil der</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Patienten kann daher nach heutigen Erkenntnissen nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden, die einer Therapieintensivierung bedurft hätte. Insbesondere bei diesen Patienten – die in der Studie EFC10780 explizit nicht eingeschlossen wurden – ist die Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden.</i></p> <p><i>Gerade in Bezug auf den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien sieht der pU jedoch einen Vorteil einer Behandlung von Lixisenatid plus Metformin gegenüber einer Behandlung von Sulfonylharnstoffen plus Metformin und leitet auf Basis dieser Ergebnisse einen Zusatznutzen für die Indikation ab. Unterschiede sind jedoch aufgrund der beschriebenen Differenzen im Ausgangs-HbA1c nicht sinnvoll interpretierbar.</i></p> <p><i>Darüber hinaus unterscheiden sich die Populationen der beiden Studien deutlich hinsichtlich des mittleren Alters und BMIs. Während in der EFC10780-Studie explizit junge, übergewichtige Patienten eingeschlossen wurden (mittleres Alter: ca. 43 Jahre; mittlerer BMI: ca. 37 kg/m<sup>2</sup>), waren die Patienten in der Studie von Arechavaleta 2011 deutlich älter (mittleres Alter: ca. 56 Jahre) und leichter (mittlerer BMI: ca. 30 kg/m<sup>2</sup>).</i></p> <p><i>Zusammenfassend ist der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich mit dem Brückenkompator Sitagliptin plus Metformin nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen der Kombination Lixisenatid plus Metformin zu treffen.</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Grundvoraussetzung für die Durchführung indirekter Vergleiche ist die Ähnlichkeit (Homogenität) der sich im Netzwerk befindlichen Studien. Dies ist dann gegeben, wenn alle Studien sich nicht hinsichtlich wichtiger Patientencharakteristika, Compliance-Raten, Studiendesign, methodischer Qualität und Auswertungsmethoden unterscheiden. In der Praxis ist diese Grundvoraussetzung selten gegeben [43]. Es wird bei indirekten Vergleichen niemals möglich sein, dass die eingeschlossenen Patientenpopulationen vollständig übereinstimmen. Auch die Gabe der Studienmedikamente wird nie 100% vergleichbar sein.</p> <p>Heterogenität muss allerdings nicht zwangsläufig zu verzerrten Ergebnissen von indirekten Vergleichen führen [43]. Die Frage wann bedeutsame Heterogenität vorliegt, kann nicht pauschal beantwortet werden [43]. Es wird immer anhand des konkreten Einzelfalls zu entscheiden sein, wann Unterschiede als zu groß eingeschätzt werden, um einen indirekten Vergleich noch verwerten zu können. Es gibt bisher noch keinen Konsens, was als Schwellenwert für bedeutsame Heterogenität anzusehen ist [43].</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung zeigt dass das IQWiG willkürliche Grenzen setzt, die nicht durch konkrete Evidenz belegbar sind. Dennoch lehnt das IQWiG die im Rahmen von systematischen Lite-</p>	<p>Für den Vergleich von Lixisenatid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie lagen keine direkt vergleichenden Studien vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] in Kombination mit Metformin) vorgelegt.</p> <p>Als Brückenkomparatoren für die indirekten Vergleiche ergaben sich durch die vorgelegten Studien Exenatide plus Metformin (indirekter Vergleich 1) sowie Sitagliptin plus Metformin. (indirekter Vergleich 2). Hierzu wurden auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels in Kombination mit Metformin 2 Studien herangezogen (Studien GetGoal-X für den indirekten Vergleich 1 und die Studie EFC10780 für den indirekten Vergleich 2). Auf Seiten der Intervention Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin wählte der pharmazeutische Unternehmer die Studien Derosa 2010, Derosa 2011 (indirekter Vergleich 1) und Arechavala 2011 (indirekter Vergleich 2).</p> <p><b>Indirekter Vergleich 1</b></p> <p>Bei der Studie GetGoal-X handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase-III-Studie mit einer primären Studiendauer von 24 Wochen, gefolgt von einer variablen offenen Verlängerungsphase bis zu 52 Wochen. In dieser Studie wurden Patienten unter-</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>raturrecherchen gefundenen Komparatorstudien bzw. die darin enthaltenen Studiendaten pauschal wegen klinischer Heterogenität (z.B. wegen Unterschiede in den Patientencharakteristika) ab, ohne jedoch zu begründen, auf welche Grenz- bzw. Schwellenwerte es sich dabei bezieht.</p> <p>Es gibt keine festen Regeln, ab wann die klinische Heterogenität so stark ist, dass man die einzelnen Studien nicht vergleichen bzw. quantitativ kombinieren kann. Für diese Entscheidung sind gute medizinische Kenntnisse und praktische klinische Erfahrung notwendig. Klinische Heterogenität stellt somit per se keinen Fehler dar. Die mögliche Relevanz klinischer Heterogenität muss in jedem Einzelfall beschrieben und bewertet werden.</p> <p>Es erscheint aus der Sicht des pU dringend geboten indirekte Evidenz nicht einfach zu verwerfen, sondern sie fair zu bewerten. Es wird trotzdem immer eine subjektive Ermessungsentscheidung bleiben, welche Unterschiede man noch akzeptiert und welche man nicht mehr akzeptieren kann. Dies ist aber im Einzelfall zu begründen.</p> <p>Im Übrigen widerspricht dieses Vorgehen des IQWiG auch dem Willen des Gesetzgebers, der es als sachgerecht ansieht, den Zusatznutzen gegenüber derjenigen Vergleichstherapie nachzuweisen, bei der der Zusatznutzen aufgrund der vorhandenen Evidenz am besten belegt ist. (siehe Beschlussempfehlung und Bericht des Dritten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und ande-</p>	<p>sucht, die trotz Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten (Einschlusskriterium HbA1c <math>\geq 7,0</math> und <math>\leq 10</math> % zum Screening-Zeitpunkt). In der Studie wurde eine Behandlung von Lixisenatid in Kombination mit Metformin mit einer Behandlung von Exenatide in Kombination mit Metformin verglichen.</p> <p>Dabei erhielten Patienten im Interventionsarm eine stabile Metformin-Dosis von 1500 - 3000 mg/Tag sowie Lixisenatid in einer Dosierung von 10 µg/Tag für 1 Woche, gefolgt von 15 µg/Tag für eine weitere Woche. Die Erhaltungsdosis betrug ab der dritten Woche bis zum Ende der Behandlungsdauer 20 µg/Tag. Dieses Titrationsschema folgt nicht den Empfehlungen der Fachinformation für Lixisenatid. Gemäß Fachinformation wird die Lixisenatid-Behandlung mit einer Dosis von 10 µg/Tag begonnen; ab dem 15. Tag beträgt die Dosis 20 µg/Tag. Der Titrationsschritt von 15 µg/Tag mit Beginn der 2. Behandlungswoche, wie er in der Studie GetGoal-X vorgenommen wurde, ist demnach nicht vorgesehen.</p> <p>Bei den Studien Derosa 2010 und Derosa 2011 handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, einfach verblindete Studien mit einer Studiendauer von je 12 Monaten, an der ausschließlich Patienten mit einem BMI <math>&gt; 25</math> kg/m<sup>2</sup> und <math>&lt; 30</math> kg/m<sup>2</sup> teilgenommen haben, bei denen trotz Metformin-Behandlung in einer mittleren Dosierung von 1000 - 2000 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Ausgangswert <math>&gt; 8,0</math> %). In den Studien wurde eine Therapie von Exenatide in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination aus Glibemipirid mit Metformin (Studie Derosa 2011) bzw. Gliben-</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rer Vorschriften (Drs.17/13083) sowie §4 Abs.7 und §5 Abs. 5 der Arzneimittel-Nutzenverordnung vom 28. Dezember 2010) Damit soll sichergestellt werden, dass vorhandene Evidenz nicht aus formalen Gründen verloren geht.</p> <p>Nicht zuletzt sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass von insgesamt 16 bisher eingereichten indirekten Vergleichen 15 aus formalen Gründen vom IQWiG zurückgewiesen wurden, ohne dass eine inhaltliche Prüfung stattgefunden hätte. In lediglich einem Fall fand eine inhaltliche Prüfung statt, die jedoch nicht zu einem Zusatznutzen führte. Diese „Negativbilanz“ legt die Vermutung nahe, dass die Anforderungen an indirekte Vergleiche praktisch unerfüllbar sind und damit der Intention der frühen Nutzenbewertung entgegenstehen.</p> <p>Im Folgende soll zu den einzelnen Kritikpunkten des IQWiG Stellung genommen werden:</p> <p>Die vom pU verwendeten Studien sind vergleichbar trotz der numerischen Unterschiede, weil sie das Kriterium der „best available evidence“ in Abwesenheit von direkten Vergleichsstudien erfüllen.</p> <p>Derosa 2010 wie auch Derosa 2011 sind nicht in Deutschland durchgeführt worden (Italien) und es ist nicht nachvollziehbar, dass ausländische Studien exakt den selbstauferlegten IQWiG-Kriterien zu entsprechen haben. Entgegen der Behauptung des IQWiG ist</p>	<p>clamid mit Metformin (Studie Derosa 2010) untersucht.</p> <p>Diese Studien sind jedoch nicht für einen indirekten Vergleich geeignet, da die Dosierung der Sulfonylharnstoffe nicht zulassungskonform erfolgte. In der Studie Derosa 2011 betrug die initiale Glimepirid-Dosierung 3-mal täglich 1 mg, nach 4 Wochen erfolgte eine Dosiserhöhung auf die Erhaltungsdosis von 3-mal täglich 2 mg. In der Studie Derosa 2010 lag die initiale Glibenclamid-Dosis bei 3-mal täglich 2,5 mg für vier Wochen, die Erhaltungsdosis betrug 5 mg<sup>30</sup> 3-mal täglich.</p> <p>Diese Titrationen erfolgten unabhängig vom jeweils gemessenen Blutzuckerwert und ohne Berücksichtigung eines individuellen Hypoglykämierisikos. Alle Patienten wurden mit der maximal zugelassenen Dosierung von 6 mg/Tag Glimepirid bzw.15 mg Glibenclamid/Tag behandelt.</p> <p>Gemäß Fachinformation soll die Sulfonylharnstoff-Therapie jedoch einschleichend und mit einer niedrigen Dosierung erfolgen. Eine weitere Dosiserhöhung soll in Abhängigkeit von der diabetischen Stoffwechsellaage schrittweise auf die therapeutisch erforderliche Dosis erfolgen.</p> <p>Somit entsprachen in den Studien Derosa 2011 und Derosa 2010 weder die initale Dosierung noch die Titration der Zulassung von Glimepirid bzw. Glibenclamid. Darüber hinaus erscheint fraglich, ob tatsächlich für alle Patienten die maximale Sulfonylharnstoff-Dosierung erforderlich war, oder eine niedrigere Dosierung ausreichend gewesen wäre.</p>

<sup>30</sup> In der Studie wurde die nicht mikronisierte Form verwendet. 15 mg entsprechen 10,5 mg der in Deutschland gängigen mikronisierten Form.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aus der Publikation Derosa 2010 nicht zwingend zu entnehmen, dass alle Patienten die maximale Glibenclamid-Dosis erhalten haben. Weil die Exenatide Kohorte die effektive maximale Wirkdosis erhalten hat, bedeutet das nicht automatisch, dass die Glibenclamid-Kohorte ebenfalls die maximale Dosis erhalten hat. Die Titration von Glibenclamid gemäß deutscher Fachinformation lässt eine Dosissteigerung bei unzureichender Stoffwechsellage dahingehend zu, als dass die Dosis schrittweise – im Abstand von einigen Tagen bis etwa einer Woche – auf die therapeutisch erforderliche tägliche maximale Dosis erhöht wird.</p> <p>Bei Glimepirid soll bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise in Intervallen von circa 1 bis 2 Wochen auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden, wobei nicht explizit mindestens 7 Tage Abstand vorausgesetzt sein müssen. Identische Ausgangskriterien für einen indirekten Vergleich sind nicht zwingend, entsprechende Divergenzen werden mittels Adjustierung korrigiert bzw. „Random Effect Sizes“ zur Harmonisierung gepoolter Daten angewendet. Beide Studiendesigns basieren auf der Vergleichbarkeit von Sulfonylharnstoff mit Exenatide bei den entsprechenden Maximaldosen, wobei Exenatide in der Dosierungs-Zeitachse bestimmend ist. Die Populationen in den Studien sind vergleichbar (s. Tabelle) Der Argumentation des IQWiG kann nicht gefolgt werden, weil die Populationen in den Sitagliptin-Kohorten vergleichbar sind.</p>	<p>Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die intensive antidiabetische Therapie, wie sie in diesen Studien für die Sulfonylharnstoffe erfolgte, zu einer Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten der Sulfonylharnstoffe führt, wohingegen für Lixisenatid eine gegenüber der Fachinformation schonendere Aufdosierung erfolgte.</p> <p>Ungeachtet dessen lag der als Einschlusskriterium für die Studie Get-Goal-X gewählte untere Wert des HbA1c von 7,0 % bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war.</p> <p>Insgesamt kann somit auf Basis dieses indirekten Vergleichs keine Aussage zum Zusatznutzen von Lixisenatid in der Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid) getroffen werden.</p> <p><b>Indirekter Vergleich 2</b></p> <p>Bei der Studie EFC10780 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit einer Studiendauer von 24 Wochen. In dieser Studie wurden Patienten mit einem BMI &gt; 30 im Alter von 18 bis 50 Jahren, einem HbA1c-Ausgangswert von <math>\geq 7</math> % und</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Heterogenität klinischer Studien im Rahmen einen indirekten Vergleiches ist nicht zu verhindern. Es existiert keine definierte Bemessungsgrenzen für indirekte Vergleiche, die bestimmen, ab wann Unterschiede in resultierenden Therapieeffekten nicht interpretierbar sind. Die pauschale Ablehnung des IQWiG von Parametern wie HbA1c-Senkung vom Ausgangswert, Gewicht, Hypoglykämien etc. ist nicht begründbar bzw. müssen seitens des IQWiG zwingend dargelegt werden.</p> <p>Die Populationen in den Studien Arechavaleta <i>et al.</i> (2011) bzw. EFC10780 sind vergleichbar und können deshalb nicht ausgeschlossen werden [44, 45].</p>	<p>&lt; 10 % (HbA1c-Mittelwert zu Studienbeginn 8,3 %) sowie einer bestehenden, stabilen Metformin-Dosis (mind. 1500 mg/Tag) untersucht. In dieser Studie wurde eine Behandlung von Lixisenatid in Kombination mit Metformin mit einer Behandlung von Sitagliptin in Kombination mit Metformin verglichen. Wie auch in der Studie GetGoal-X erhielten Patienten im Interventionsarm Lixisenatid in einer Dosierung von 10 µg einmal täglich für 1 Woche, gefolgt von 15 µg/Tag für eine weitere Woche. Die Erhaltungsdosis betrug ab der dritten Woche bis zum Ende der Behandlungsdauer 20 µg/Tag. Dieses Titrationsschema entspricht - wie bereits zur Studie GetGoal-X auf Seite 10 ausgeführt - nicht gänzlich den Empfehlungen der Fachinformation für Lixisenatid.</p> <p>Bei der Studie Arechavaleta 2011 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit einer Studiendauer von 30 Wochen, in der eine Behandlung von Sitagliptin plus Metformin gegenüber einer Behandlung von Glimepirid plus Metformin bei Patienten untersucht wurde, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle (HbA1c-Ausgangswert <math>\geq 6,5</math> % und <math>\leq 9,0</math> %) unter einer stabilen Metformin-Behandlung (mindestens 1500 mg/Tag) aufwiesen. Das mittlere Alter der Patienten lag in dieser Studie bei ca. 56 Jahren, der mittlere HbA1c-Wert zu Studienbeginn betrug 7,5 %.</p> <p>Diese Studien sind jedoch nicht für einen indirekten Vergleich geeignet, da sich die in den Studien beobachteten Patientenpopulationen studienübergreifend hinsichtlich des Alters, des Körpergewichts, des Ausgangs-HbA1c-Wertes und der Geschlechterverteilung voneinander</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>unterscheiden. In der Studie EFC10780 wurden junge, übergewichtige Patienten eingeschlossen (mittleres Alter 43,4 Jahre (Sitagliptin/Metformin-Population) bzw. 42,7 Jahre (Lixisenatid-Population); mittlerer BMI: 36,8 kg/m<sup>2</sup>), während das mittlere Alter der Patienten in der Studie Arechavaleta 2011 deutlich höher bei ca. 56,3 Jahren und der mittlere BMI bei 29,7 (Sitagliptin/Metformin-Population) bzw. 30,2 kg/cm<sup>2</sup> in der Glimepirid/Metformin-Population lagen.</p> <p>Insbesondere die Unterschiede im mittleren HbA1c-Wert zu Studienbeginn führen dazu, dass die resultierenden Therapieeffekte, u.a. hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, nicht valide interpretierbar sind, da davon auszugehen ist, dass ein Vergleich unterschiedlicher Patientenpopulationen und unterschiedlicher Therapiesituationen erfolgt. Dabei ist nicht allein der Unterschied der HbA1c-Werte zu Studienbeginn an sich zu kritisieren, sondern die damit in Zusammenhang stehenden zu erwartenden Unterschiede im Ausmaß der Blutzuckersenkung über den weiteren Studienverlauf und somit auch der Hypoglykämierisiken. So ist bei einem höheren HbA1c-Ausgangswert eine vergleichsweise stärker ausgeprägte absolute Senkung im Vergleich zu einem niedrigeren Ausgangswert möglich. Dies wird durch den Vergleich der durchschnittlichen HbA1c-Senkung durch den in beiden Studien EFC10780 und Arechavaleta 2011 verwendeten Brückenkomparator Sitagliptin plus Metformin bestätigt: Während in der Studie EFC10780 eine durchschnittliche HbA1c-Senkung unter Sitagliptin/Metformin von 0,7 % (HbA1c-Ausgangswert 8,1 %) erreicht wurde, betrug die Senkung in der Studie Arechavaleta 2011 (HbA1c-Ausgangswert 7,5 %) ca. 0,4 %. Die blutzuckersenkende Wirkung von Lixisenatid im Vergleich zu Glimepirid kann daher auf Basis dieses</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorgelegten indirekten Vergleichs nicht bewertet werden. Auch die für den Brückenkomparator 2 beobachteten unterschiedlichen Hypoglykämieraten in den beiden Studien bestätigen den Einfluss unterschiedlicher HbA1c-Werte auf den Therapieeffekt: Während in der Studie Arechavaleta 2011 7 % der mit Sitagliptin plus Metformin behandelten Patienten (Brückenkomparator 2) eine symptomatische Hypoglykämie aufwiesen, sind es in der Studie EFC10780 im entsprechenden Vergleichsarm (Sitagliptin/Metformin-Arm) nur 2 %. Somit ist auch eine valide Bewertung der Hypoglykämien auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs nicht möglich.</p> <p>Ungeachtet dessen lagen die als Einschlusskriterium für die Studien EFC10780 und Arechavaleta 2011 gewählten unteren Werte des HbA1c von 7,0 % bzw. 6,5 % bereits in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war.</p> <p>Der Anteil der Patienten in der Studie Arechavaleta 2011, die einen HbA1c-Wert &lt; 7 % zu Studienbeginn aufwiesen, betrug 23 %. Insbesondere bei diesen Patienten - die in der Studie EFC10780 explizit nicht eingeschlossen wurden - kann eine Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sein.</p> <p>Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die studienübergreifende Heterogenität der Patientenpopulationen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte hat und die beobachteten Therapie-</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>effekte somit nicht allein auf die eingesetzten Wirkstoffe, sondern auf die beschriebenen Unterschiede der Patientenkollektive zurückzuführen sind, so dass eine valide Interpretation der Ergebnisse daher nicht möglich ist.</p> <p>In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für die Kombination von Lixisenatid plus Metformin kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Lixisenatid kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid) - festgestellt wird.</p>
Seite 6, 7, 22 und 28	<p><u>IQWiG:</u> <i>Der pU präsentiert einen adjustierten indirekten Vergleich von Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin gegenüber einer intensivierten konventionellen Insulin-Therapie ggf. in Kombination mit Metformin. Die 4 Studien (Robbins 2007, Ligthelm 2011, Rosenstock 2008, Fritsche 2010), die er im Rahmen einer bibliografischen Literaturrecherche identifiziert, eignen sich jedoch aus inhaltlichen Gründen nicht für einen indirekten Vergleich gegenüber der Studie GetGoal-L (z. B. keine einheitlichen Brückenkomparatoren, unterschiedliche Patientenpopulationen, abweichende Therapieziele).</i>  <i>Im Rahmen einer bibliografischen Literaturrecherche zu Studien mit der Vergleichstherapie identifiziert der pU 4 Studien (Robbins 2007</i></p>	<p>Für den Vergleich von Lixisenatid in Kombination mit einem Basalinsulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie lagen keine direkt vergleichenden Studien vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über die Verkettung von zwei Brückenkomparatoren (Basalinsulin plus orale Antidiabetika bzw. Premix-Insulin plus orale Antidiabetika) durchgeführt. Hierzu wurden insgesamt fünf Studien vorgelegt. Auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels wurde die Studie GetGoal-L eingeschlossen, für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Studien Robbins 2007, Ligthelm 2011, Rosenstock 2008 sowie Fritsche 2010.</p> <p>Der G-BA erachtet die vorgelegten Studien und somit den indirekten</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>[11], Ligthelm 2011 [12], Rosenstock 2008 [13], Fritsche 2010 [14]). Die vom pU vorgelegten Studien sind aus folgenden Gründen nicht relevant.</i></p> <p><i>In der Studie von Ligthelm 2011 entspricht die Intervention durch den zusätzlichen Einsatz von Insulinsekretagoga (Sulfonylharnstoffe oder Glinide) und Glitazonen nicht der Vergleichstherapie in der GetGoal-L-Studie. Sie ist daher als Brückenkomparator ungeeignet. In der Studie Rosenstock 2008 entspricht die Intervention durch den zusätzlich erlaubten Einsatz von Glitazonen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, und die Vergleichstherapie entspricht nicht dem Brückenkomparator 2 der Studie Robbins 2007. Es ist unklar, ob bzw. welche Wechselwirkung die zusätzliche Gabe von Glitazonen mit der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie hervorruft und wie groß der Einfluss dieser Wechselwirkung auf die Therapieeffekte ist. Die Glitazone unterliegen zudem aufgrund der Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses durch den G-BA einem Verordnungsauusschluss. Die Studie eignet sich folglich nicht für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Human-insulin ggf. plus Metformin). Es verbleiben somit die Studien GetGoal-L, Robbins 2007 und Fritsche 2010 für einen möglichen indirekten Vergleich. Die Studien können jedoch aus nachfolgenden inhaltlichen Gründen nicht im Rahmen eines indirekten Vergleiches miteinander verglichen werden.</i></p> <p><i>In die 3 Studien wurden Patienten mit deutlich unterschiedlichen</i></p>	<p>Vergleich jedoch als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. In der Studie von Ligthelm 2011 war eine zusätzliche Anwendung von Insulinsekretagoga (Sulfonylharnstoffen oder Gliniden) und Glitazonen möglich. Dies entspricht jedoch nicht der Vergleichstherapie in der Studie GetGoal-L, in der lediglich die Anwendung von Basalinsulin und ggf. Metformin (sowie Placebo) erfolgte. Die Intervention Basalinsulin + Metformin +Sulfonylharnstoffe /Glinide + ggf. Glitazone der Studie Ligthelm 2011 ist somit nicht als Brückenkomparator geeignet. In der Studie Rosenstock 2008 entspricht die Intervention (Insulin Gargin + Insulin lispro + ggf. Metformin + ggf. Glitazone) durch den zusätzlichen Einsatz von Glitazonen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch die Vergleichstherapie (Premix-Insulin + ggf. Metformin + ggf. Glitazone) in der Studie Rosenstock 2008 entspricht durch die zusätzliche Gabe von Glitazonen nicht dem Brückenkomparator 2 der Studie Robbins 2007 (Premix-Insulin + Metformin).</p> <p>Es ist unklar, ob bzw. welche Wechselwirkungen die zusätzliche Gabe der Insulinsekretagoga und Glitazone mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hervorgerufen und in welchem Ausmaß diese zusätzliche Gabe einen Einfluss auf den therapeutischen Effekt der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass ein Behandlungseffekt der Glitazone zusätzlich zur Intervention Humaninsulin ggf. plus Metformin zum Tragen kommt, ist es mit diesem Vergleich nicht möglich, den Effekt von Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin ggf. plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ggf. plus Metformin abzuschätzen. Diese Studien eignen sich somit nicht für einen indirekten Vergleich von Lixi-</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>HbA1c-Ausgangswerten eingeschlossen. Dabei ist der HbA1c-Ausgangswert in der Studie von Robbins 2007 (mittlerer HbA1c 7,8 %) deutlich niedriger als die HbA1c-Ausgangswerte in den Studien GetGoal-L (mittlerer HbA1c 8,4 %) und Fritsche 2010 (mittlerer HbA1c 8,5 %). Diese Unterschiede führen dazu, dass die im indirekten Vergleich resultierenden Therapieeffekte nicht interpretierbar sind. Durch die unterschiedlichen Ausgangs-HbA1c-Werte unterscheiden sich die jeweils eingeschlossenen Patienten zudem hinsichtlich des Hypoglykämierisikos. Dies zeigt sich auch bei Betrachtung der im Dossier des pU präsentierten Ergebnisse zum Endpunkt (jedwede) Hypoglykämien. Während in der Studie GetGoal-L ca. 22 % der Patienten unter einer Behandlung mit Basalinsulin ggf. plus Metformin eine Hypoglykämie aufweisen, sind es in der Studie von Robbins 2007 im entsprechenden Therapiearm ca. 48 %. Zusätzlich erschwerend kommt in dem vorgelegten indirekten Vergleich hinzu, dass die Operationalisierung einzelner Endpunkte in den unterschiedlichen Studien voneinander abweicht (z. B. Hypoglykämien). Die Definition hypoglykämischer Ereignisse hat einen großen Einfluss auf die Zuverlässigkeit der Ergebnisse, um subjektive und ungewollte Einflussnahmen zu reduzieren, und muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.</i></p> <p><i>Analog zum Hypoglykämierisiko ist auch die mittlere Veränderung der HbA1c-Werte im indirekten Vergleich nicht interpretierbar, da abhängig von der Höhe des Ausgangs-HbA1c-Wertes ein unterschiedliches Potenzial zur Absenkung des HbA1c-Wertes gegeben</i></p>	<p>senatid in Kombination mit Basalinsulin und ggf. Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Auch die Studien Robbins 2007 und Fritsche 2010 sind für einen indirekten Vergleich nicht geeignet.</p> <p>Zum einen wurden in den Studien unterschiedliche Therapiestrategien verfolgt. Während in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (GetGoal-L) die Dosis des Basalinsulins weitgehend unverändert fortgeführt werden sollte (Abweichungen von <math>\pm 20\%</math> erlaubt), d.h. die Optimierung des eingesetzten Therapieregimes nicht darauf ausgerichtet war, einen vorgegebenen Blutzuckerzielwert zu erreichen, waren in den Studien von Robbins 2007 und Fritsche 2010 die Insulindosierungen an den gemessenen Blutglukosewert bis zur Erreichung des jeweils vorgegebenen Zielwertes (Robbins 2007: <math>&lt;120</math> mg/dl bzw. Fritsche 2010: <math>\leq 110</math> mg/dl) anzupassen. Es kann daher, insbesondere aufgrund eines zu erwartenden unterschiedlichen blutzuckersenkenden Potentials nicht ausgeschlossen werden, dass beobachtete Effekte auf die unterschiedlichen Therapiestrategien und nicht auf die verwendeten Wirkstoffkombinationen zurückzuführen sind.</p> <p>Des Weiteren unterscheiden sich die in den Studien GetGoal-L, Robbins 2007 und Fritsche 2010 untersuchten Patienten hinsichtlich ihrer antidiabetischen Vorbehandlung. In den Studien Get-Goal-L und Fritsche 2010 waren Patienten eingeschlossen, die mit einer stabilen Insulin-Dosierung bzw. Insulin-Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht hatten, wohingegen in der Studie Robbins 2007 eine</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>ist. Vergleicht man die Behandlung mit Premix-Insulin ggf. plus Metformin in den Studien Robbins 2007 und Fritsche 2010, so zeigt sich das unterschiedliche Potenzial zur Absenkung des HbA1c-Wertes in Abhängigkeit vom Ausgangs-HbA1c-Wert: In der Studie Robbins 2007 (Ausgangs-HbA1c-Wert: 7,8 %) führte eine Behandlung mit Premix-Insulin und Metformin nach 24 Wochen zu einer mittleren Senkung des HbA1c-Wertes von 0,7 Prozentpunkten, während der HbA1c-Wert in der Studie von Fritsche 2010 (Ausgangs-HbA1c-Wert: 8,5 %) nach 24 Wochen um 1 Prozentpunkt gesenkt wurde.</i></p> <p><i>Überdies unterscheiden sich die Therapieziele in den Studien für den indirekten Vergleich. In der GetGoal-L-Studie sind in beiden Therapiearmen keine Therapieziele genannt, d. h., die Optimierung der eingesetzten Therapieregimes war nicht darauf ausgerichtet, einen vorgegebenen Blutzuckerzielwert zu erreichen. Im Gegensatz dazu waren in den Studien von Robbins 2007 und Fritsche 2010 jeweils Therapieziele im normnahen Bereich in beiden Armen vorgegeben. Aufgrund der unterschiedlichen Ausgangs- HbA1c-Werte kann zum Einfluss der zielwertgerichteten Therapie auf die HbA1c-Wert- Verläufe keine konkrete Aussage getroffen werden. Es ist jedoch nicht sicher, dass die in den Studien beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffkombinationen zurückzuführen sind. Sie können auch allein durch die unterschiedlichen Therapiestrategien bedingt sein. Da für die Intervention (Lixisenatid plus Basalinsulin) in der Studie GetGoal-L kein Blutzuckerzielwert defi-</i></p>	<p>unzureichende Behandlung mit einem Insulin nicht als Einschlusskriterium gefordert wurde. Darüber hinaus erhielten ca. 21 % der in der Studie Robbins 2007 untersuchten Patienten vor Studienbeginn keine Vorbehandlung mit einem Insulin, sondern mit oralen Antidiabetika. Somit entsprachen diese Patienten nicht der relevanten Zielpopulation der Patienten, die mit Basalinsulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) keine ausreichende Blutzuckersenkung erreichten. Aufgrund der unterschiedlichen Vorbehandlungen ist davon auszugehen, dass sich die Patienten der Studie GetGoal-L sowie Robbins 2007 in unterschiedlichen Stadien ihrer Diabetes-Erkrankung befinden, was zu unterschiedlichen Therapieeffekten in den Studien führen kann.</p> <p>Zum anderen wurden in die Studie Robbins 2007 im Vergleich zu den Studien GetGoal-L und Fritsche 2010 Patienten mit unterschiedlichen HbA1c-Ausgangswerten eingeschlossen (mittlerer HbA1c 7,8 % in Studie Robbins 2007 / 8,4 % bzw. 8,5 % in Studie Fritsche 2010 bzw. GetGoal-L). Dabei ist nicht allein der Unterschied der HbA1c-Werte zu Studienbeginn an sich zu kritisieren, sondern die damit in Zusammenhang stehenden Unterschiede in der Blutzuckersenkung über den Studienverlauf und somit auch der Hypoglykämierisiken. So ist bei einem höheren HbA1c-Ausgangswert eine vergleichsweise stärker ausgeprägte absolute Senkung im Vergleich zu einem niedrigeren Ausgangswert möglich. Dies wird durch den Vergleich der durchschnittlichen HbA1c-Senkung durch den in beiden Studien verwendeten Brückenkomparator Premix-Insulin ggf. in Kombination mit Metformin bestätigt. Während in der Studie Robbins 2007 eine durchschnittliche HbA1c-Senkung von 0,7 % (Ausgangswert 7,8 % HbA1c) erreicht wur-</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>niert wurde, jedoch für die zweckmäßige Vergleichstherapie (ICT ggf. plus Metformin) in der Studie von Fritsche 2010, stellt der indirekte Vergleich keinen Vergleich der beiden Wirkstoffkombinationen allein, sondern einen Vergleich zweier kombinierter Interventionen dar (Therapiestrategie plus Wirkstoffkombination).</i></p> <p><i>Darüber hinaus unterscheiden sich die in den Studien GetGoal-L, Robbins 2007 und Fritsche 2010 eingeschlossenen Patienten auch hinsichtlich ihrer Vorbehandlung. In der GetGoal-L-Studie und Fritsche 2010 waren Patienten eingeschlossen, die mit einer stabilen Dosierung eines Basalinsulins (mit oder ohne Metformin; GetGoal-L) bzw. einer Insulin-Therapie spezifiziert als Premix-Insulin (mit oder ohne Metformin; Fritsche 2010) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht hatten. Bei den Patienten in der Studie von Robbins 2007 war hingegen eine unzureichende Behandlung mit einem Insulin nicht für alle eingeschlossenen Patienten gefordert. Aus der Publikation ist zudem ersichtlich, dass ein relevanter Anteil an Patienten (ca. 21 %) keine Vorbehandlung mit Insulin erhalten hatte und damit nicht der Zielpopulation entsprach. Als orale Antidiabetika waren Metformin und / oder Sulfonylharnstoffe in der Vortherapie erlaubt. Aufgrund der differierenden Vorbehandlung ist folglich nicht auszuschließen, dass die in den Studien eingeschlossenen Patienten sich in unterschiedlichen Krankheitsstadien befinden, was zu unterschiedlichen Therapieeffekten in den Studien führen kann.</i></p>	<p>de, betrug die Senkung in der Studie Fritsche 2010 1 % (HbA1c-Ausgangswert 8,5 %). Die blutzuckersenkende Wirkung von Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin im Vergleich zu Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin kann daher durch den vorgelegten indirekten Vergleich nicht verglichen werden.</p> <p>Auch die für den Brückenkomparator 1 (Basalinsulin plus Metformin) beobachteten unterschiedlichen Hypoglykämieraten in den Studien GetGoal-L sowie Robbins 2007 bestätigen die Heterogenität der Patientenpopulation und damit – ebenso wie durch die unterschiedlichen Therapiestrategien in den Studien GetGoal-L und Robbins 2007 bedingt- der Hypoglykämierisiken: Während in der Studie Robbins 2007 48 % der mit Basalinsulin plus Metformin behandelten Patienten (Brückenkomparator 1) eine Hypoglykämie aufwiesen, sind es in der Studie GetGoal-L im entsprechenden Vergleichsarm 22 %. Somit ist eine valide Bewertung der Hypoglykämien auf Basis dieses vorgelegten indirekten Vergleichs nicht möglich.</p> <p>Des Weiteren weichen die Operationalisierungen einzelner Endpunkte, z.B. Hypoglykämien, in den Studien voneinander ab. Bei der Erfassung von Hypoglykämien hat die Definition eines hypoglykämischen Ereignisses jedoch einen großen Einfluss auf die Zuverlässigkeit der Ergebnisse, um subjektive Interpretationen und ungewollte Einflussnahmen zu reduzieren und ist daher bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.</p> <p>Diese beschriebenen Unterschiede, insbesondere im mittleren HbA1c-Wert zu Studienbeginn, führen dazu, dass die resultierenden Thera-</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	<p><i>Insgesamt ist der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich nicht interpretierbar.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Natur eines Indirekten Vergleiches setzt voraus, dass keine identischen Populationen vorhanden sind, sondern vergleichbare Populationen bzw. Kriterien. Robbins <i>et al.</i> (2007), Ligthelm <i>et al.</i> (2011), Rosenstock <i>et al.</i> (2008) sowie Fritsche <i>et al.</i> (2010) entsprechen einer bestmöglichen Näherung bzw. Vergleichbarkeit mit der GetGoal-L Studie [46-50]. Die genannten Studien sind insofern wegen ihrer jeweils übereinstimmenden Therapieregime und der Patientenpopulationen für den indirekten Vergleich geeignet.</p> <table border="1" data-bbox="275 997 1149 1359"> <thead> <tr> <th></th> <th>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</th> <th>Alter (Jahre)</th> <th>Diabetes-dauer</th> <th>Insulin-therapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GetGoal-L</td> <td>31,9</td> <td>57</td> <td>12,5</td> <td>3,1</td> </tr> <tr> <td>Robbins 2007</td> <td>32,1</td> <td>58,1</td> <td>12,5</td> <td>3,5</td> </tr> <tr> <td>Ligthelm 2011</td> <td>34,3</td> <td>53,5</td> <td>11,2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rosenstock 2007</td> <td>34,1</td> <td>55,4</td> <td>10,9</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Alter (Jahre)	Diabetes-dauer	Insulin-therapie	GetGoal-L	31,9	57	12,5	3,1	Robbins 2007	32,1	58,1	12,5	3,5	Ligthelm 2011	34,3	53,5	11,2		Rosenstock 2007	34,1	55,4	10,9		<p>pieeffekte, u.a. hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, nicht valide interpretierbar sind, da insgesamt von einem Vergleich unterschiedlicher Patientenpopulationen in unterschiedlichen Krankheitsstadien bzw. einem Vergleich verschiedener Therapiesituationen auszugehen ist.</p> <p>In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen Mängel sind die vorliegenden Studien nicht für einen indirekten Vergleich und somit insgesamt für die Bewertung eines Zusatznutzens von Lixisenatid in Kombination mit Insulin geeignet. In der Gesamtschau ergibt sich daher kein Zusatznutzen von Lixisenatid in der Kombination mit einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin).</p>
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Alter (Jahre)	Diabetes-dauer	Insulin-therapie																							
GetGoal-L	31,9	57	12,5	3,1																							
Robbins 2007	32,1	58,1	12,5	3,5																							
Ligthelm 2011	34,3	53,5	11,2																								
Rosenstock 2007	34,1	55,4	10,9																								

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fritsche 2010	30,3	60	12,5	<p>Der zusätzliche Einsatz von Insulinsekretagoga (und Glitazonen) bei Ligthelm <i>et al.</i> (2011) bestand schon in der Vortherapie und wurde mit gleichen Dosierungen weitergeführt. In der Diskussion wird bei Ligthelm <i>et al.</i> (2011) entsprechend darauf hingewiesen, dass man einen Einfluss ausschließt, da insbesondere die Sekretagoga in der Mischinsulin-Gruppe ausgeschlossen waren und es innerhalb der Studie schon zu Unterschieden hätte kommen müssen.</p> <p>Bei Rosenstock <i>et al.</i> (2008) waren ebenso Glitazone als Hintergrundtherapie erlaubt. Sie wurden aber nicht zusätzlich neu dazu gegeben, wodurch man der Argumentation des IQWiG folgen könnte, dass der zusätzliche Effekt nicht abschätzbar wäre. Die Therapie mit Glitazonen wurde bei Rosenstock 2008 lediglich fortgeführt, so dass der Effekt bestenfalls während der Vortherapie bestand, nicht jedoch nach einem Versagen der Vortherapie und Wechsel der Therapieregime. Zudem waren die Glitazone im Hintergrund nur zu 28,4 Prozent angewendet worden. Dadurch ergeben sich für einen sinnvollen Studieneinschluss noch nahe 80%, für die im Methodenpapier 4.0 unter dem Punkt 7.1. das Qualitätskriterium erfüllt ist.</p> <p>Die Frage nach dem Einfluss unterschiedlicher Vorbehandlungen mit oder ohne Insulin und differierenden zusätzlichen oralen Antidi-</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>abetika wird auch an einer anderen Stelle des IQWIG-Berichtes aufgeworfen. Bezüglich GetGoal-L, Robbins 2007 und Fritsche 2010 ist jedoch auch hier festzustellen, da in die jeweiligen Studien Patienten eingeschlossen wurden, bei denen die Vortherapie jedweder Art versagt hatte. Der Einfluss der zusätzlich therapierten und später weitergeführten Medikationen dürfte bei einem Therapieversagen aufgebraucht sein. Zudem stellt das IQWIG auch hier heraus, dass bei Robbins nur ca. 21% der Patienten nicht mit Insulin behandelt wurden, was aber im Umkehrschluss auch heißt, dass die im Methodenpapier 4.0 geforderten 80% mit gleicher Therapie nahezu erfüllt wurden.</p> <p>Zur Frage, ab welchem Unterschied zwischen den HbA1c-Ausgangswerten eine Studie noch vergleichbar ist, gibt es keine wissenschaftliche Evidenz. Die Behauptung, dass 7,8% (Robbins 2007) und 8,4% in der GetGoal-L Studie mit 0,6% Differenz zu unterschiedlich sind, kann vom IQWIG nicht belegt werden. Die unterschiedliche Anzahl an Hypoglykämien ist insofern eher davon abhängig, in welchem Maße die Zielwerte erreicht wurden. So waren das mit dem Ziel <math>\leq 7\%</math> im Basalinsulin + Metformin-Arm bei Robbins 2007 39,7% und in der GetGoal-L im entsprechenden Therapiearm 12,0%. Das erklärt eher die Unterschiedlichkeit in den Hypoglykämieraten.</p> <p>Die Operationalisierung der Hypoglykämien folgte in den genannten Studien einem ähnlichen Vorgehen. Grundlage bildete eine Symp-</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tomatik, die zu einer Bestätigung durch einen Wert führen sollte. Durch die Verknüpfung von Symptomatik und Messwert sind ungewollte Einflussnahmen nicht möglich. Die Grenzwerte, bei Robbins 2007 (&lt;63 mg/dl, &lt;3,5 mmol/l), bei Rosenstock 2010 und GetGoal-L (&lt;=60 mg/dl, &lt;=3,3 mmol/l) und bei Ligthelm 2011 (&lt;56 mg/dl, &lt;3,2 mmol/l) differierten nur gering, insbesondere wenn man davon ausgeht, daß jedwede, wie tief auch immer gemessene Unterschreitung als Hypoglykämie dokumentiert wurde.</p> <p>Dass die HbA1c-Ausgangswerte etwas unterschiedlich waren, dürfte für die Betrachtung des Potenzials einer Substanz nicht von Relevanz sein. Es ist generell klar, dass der Substanzeinsatz vice versa bei einem anderen Ausgangs-HbA1c zur anderen Senkungen führen würde. Es gibt jedoch keine Evidenz dafür, ab welcher Größenordnung eine HbA1c-Senkung bezogen auf den anderen Ausgangswert bezogen auf das Potenzial der Substanz nicht vergleichbar wäre.</p> <p>Die genannten Studien stellen zwar, wie vom IQWiG bemerkt, keinen Treat-to-Target Ansatz dar mit definierten, zu erreichenden HbA1c-Zielen, es gab jedoch in allen Studienprotokollen Titrations-schemata. Damit war sichergestellt, dass auch ohne direkte Definition eines HbA1c-Zielwertes bei den glykämischen Einzelparametern, die zum HbA1c-Ziel beitragen, eine zielorientierte Therapie verlangt war (Robbins 2010 FBG &lt;120 mg/dl, Ligthelm 2010 und Rosenstock 2007 &lt; 110 mg/dl, GetGoal-L und Fritsche 2010 &lt; 100</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mg/dl).	
Seite 9, 32 und 35	<p><u>IQWiG:</u> <i>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die vom G-BA festgelegte Therapie mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin verwendet. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der Sulfonylharnstoffe ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie nennt und die beiden oben genannten Patientengruppen definiert.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Hinsichtlich der Einbeziehung anderer Wirkstoffe als Glibenclamid und Glimepirid in die Gruppe der Sulfonylharnstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie wird hiermit noch einmal auf die Begründung des pU im Dossier vom 15.03.2013 unter Abschnitt 3.1.2 verwiesen.</p> <p>Des Weiteren sei darauf hingewiesen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss in den Tragenden Gründen zum Beschluss über</p>	Dieser Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da für die Nutzenbewertung von Lixisenatid keine Studien in Kombination mit bzw. gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid vorgelegt wurden.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dapagliflozin (vom 06. Juni 2013) sowie in den Tragenden Gründen zum Beschluss über Saxagliptin/Metformin (vom 02. Mai 2013) bereits festgestellt hat, dass der Wirkstoff Glipizid mit Glimepirid, beide eingruppiert in der Festbetragsgruppe der Stufe 2, pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar ist [51, 52]. Die vergleichenden Studien des zu bewertenden Arzneimittels (zbA) mit Glipizid (zVT) sind daher laut G-BA bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. Dies gilt gleichermaßen auch für alle übrigen Wirkstoffe in der Festbetragsgruppe der Stufe 2 (Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp).</p>	
Seite 9 und 10	<p><u>IQWiG:</u> <i>Für Patienten, für die Metformin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage kommt (Teilpopulation 2b), wird die aus dem Beratungsprotokoll des G-BA hervorgehende Therapie mit Humaninsulin ggf. in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) verwendet. Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nur bedingt: Er benennt Sulfonylharnstoff plus Humaninsulin (NPH) als zweckmäßige Vergleichstherapie und schränkt die Humaninsulin-Gabe folglich auf ein Basalinsulin (NPH) ein. Die alleinige Gabe eines Basalinsulins (ggf. in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff) bildet jedoch nur einen Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und es sind weitere Therapieschemata als zweckmäßige Vergleichstherapie sinnvoll und möglich.</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u> siehe oben: Es sollte ausreichen, den Vergleich gegen eine relevante Standardtherapie durchzuführen. Das bestätigt auch das IQWiG in einem anderen Zusammenhang selbst auf Seite 33 der Lixisenatid Dossierbewertung, in der das IQWiG schreibt:“ ...die zweckmäßige Vergleichstherapie dient jedoch nicht dazu, alle Fallkonstellationen abzudecken, sondern sie soll für den überwiegenden Teil der Patienten in der jeweiligen Indikation zweckmäßig sein.“</p>	
Seite 10	<p><u>IQWiG:</u> <i>In der Nutzenbewertung werden die Indikationen 4 (Lixisenatid plus Basalinsulin) und 5 (Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin) gemeinsam betrachtet. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der eine separate Betrachtung vornimmt. Auch der G-BA hat für beide Indikationen die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin).</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Im Beratungsgespräch vom 22.02.2012 wurden dem pU insgesamt 6 Teilanwendungsgebiete von G-BA vorgegeben. Von dieser Emp-</p>	Siehe Ausführungen Seite 90.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	fehlung wurde im Dossier nicht abgewichen [29].	
Seite 10 und 38	<p><u>IQWiG:</u>  <i>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die vom G-BA festgelegte Therapie mit Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin verwendet. Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA jedoch nur bedingt: Er benennt eine intensivierte konventionelle Insulin-Therapie (ICT), bestehend aus einem Basal- und einem Bolusinsulin ggf. in Kombination mit Metformin, als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er spezifiziert die Insulin-Therapie als eine 3- bis 4-mal tägliche Gabe von Normalinsulin in Kombination mit einer 1- bis 2-mal täglichen Gabe von NPH-Insulin. Die ICT bildet jedoch nur einen Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Für eine patientenindividuelle Optimierung können weitere Strategien medizinisch sinnvoll sein (z. B. konventionelle Insulin-Therapie, basalunterstützte orale Therapie).</i></p> <p><i>Als Begründung für seine Wahl führt der pU an, dass in der Indikation Lixisenatid plus Basalinsulin (Indikation 4) sowie auch in der Indikation Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin (Indikation 5)</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>eine vorherige ungenügende Einstellung mit einem Basalinsulin erfolgt sein muss. Die zweckmäßige Vergleichstherapie kann aus seiner Sicht daher in diesem Fall keine basalunterstützte orale Therapie sein.</i></p> <p><i>Dieser Argumentation wird allerdings nicht gefolgt, da eine Intensivierung der Therapie mit einem oralen Antidiabetikum als mögliche Therapieoption nach Versagen einer alleinigen Basalinsulin-Therapie patientenindividuell angezeigt und medizinisch sinnvoll sein kann.</i></p> <p><i>Des Weiteren begründet der pU die Nichteignung einer konventionellen Insulin-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie damit, dass in Leitlinien die konventionelle Insulin-Therapie nur im Falle einer Nichtdurchführbarkeit der bevorzugten Kombination aus kurzwirksamen und langwirksamen Insulin (ICT) angewendet wird. Entsprechende Zitate liefert er dazu jedoch nicht. In aktuellen Leitlinien werden jedoch beide Therapieregimes gleichermaßen empfohlen und die Entscheidung, welches Therapieregime für welchen Patienten geeignet ist, ist jeweils patientenindividuell zu treffen.</i></p> <p><i>Folglich kommen neben der ICT weitere Insulin-Therapieschemata als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Wichtig bei der Anwendung verschiedener Insulin-Therapieschemata im Rahmen von klinischen Studien ist die Möglichkeit der Therapie-Optimierung auf patientenindividueller Basis (inklusive Wechsel des Therapietyps und -regimes).</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u> siehe oben: Auf Seite 33 der Dossierbewertung (Teilanwendungsgebiet 1) schreibt das IQWiG wörtlich: „...<i>die zweckmäßige Vergleichstherapie dient jedoch nicht dazu, alle Fallkonstellationen abzudecken, sondern sie soll für den überwiegenden Teil der Patienten in der jeweiligen Indikation zweckmäßig sein.</i>“ Übertragen auf die Teilanwendungsgebiete 4 und 5 bedeutet dies, dass die Beschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die intensivierete konventionelle Insulintherapie (ICT) statthaft ist, da sie für einen großen Teil der Patienten in der Indikation zweckmäßig ist. Darüber hinaus ergibt sich die Forderung des IQWiG nach weiteren Vergleichen von allen möglichen Therapieregimen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulinen nicht aus dem GBA Beratungsprotokoll vom 07.03.2012.</p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 92 ff.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 19	<p><u>IQWiG:</u></p> <p><i>Für die Fragestellung Lixisenatid plus Metformin liegen keine relevanten Daten vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich. Damit ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Laut Fachinformation wird Lixisenatid eingesetzt „bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken“ [53]. Da sich das Anwendungsgebiet von Lixisenatid somit auf Patienten nach Ausschöpfung der oralen Therapie beschränkt, wurden im Rahmen des GetGoal Studienprogramms auch keine direkt vergleichenden Studien gegen Metformin sowie Sulfonylharnstoff durchgeführt.</p> <p>Um dennoch den vom G-BA geforderten Wirksamkeitsvergleich von Lixisenatid gegen Sulfonylharnstoff (hier: Glibenclamid und Glimepirid) durchführen zu können, wurde im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche nach geeigneten Komparatorstudien gesucht. Insgesamt fanden sich drei randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit derselben gemeinsamen Vergleichsbehandlung (Brückenkompator). Dies stellt die beste verfügbare Evidenz dar.</p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 105 ff.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Alle drei Komparatorstudien erfüllen die Voraussetzungen für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nach der Methode von Bucher. Sie sind hinsichtlich der wesentlichen Studiencharakteristika wie Studiendesign und -dauer, Intervention, Patientenpopulation und Vorbehandlung medizinisch ausreichend vergleichbar (übliche Behandlungspraxis) um unter klinischen Gesichtspunkten als Grundlage für den indirekten Vergleich herangezogen werden zu können.</p> <p>Unter diesen Gegebenheiten zeigte sich im indirekten Vergleich für das Anwendungsgebiet 1 (Metformin plus Lixisenatid versus Metformin plus Glibenclamid bzw. Glimепirid) eine statistisch signifikante Reduktion des Hypoglykämierisikos (OR 0,089; 95% KI 0,0089 – 0,8968; p = 0,0401) unter Lixisenatid bei vergleichbar guter Stoffwechseleinstellung (HbA1c-Wert). Mit diesem Effekt einher geht eine ebenfalls statistisch signifikante Gewichtsabnahme unter Lixisenatid um -3,3 Kilogramm im Beobachtungszeitraum von 24 Wochen (95% KI -4,1744 bis -2,4202; p &lt; 0,0001).</p>	
Seite 28, 42 50, 54 und	<p><u>IQWiG:</u> <i>Der im Kapitel „weitere Untersuchungen“ angeführte nicht adjustierte Vergleich wurde vom pU nicht vollständig vorgelegt und wird daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</i> <i>In den Indikationen 3 und 5 (Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff und Lixisenatid plus Basalinsulin plus Sulfonylharn-</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>stoff) führt der pU einen nicht adjustierten indirekten Vergleich durch, indem er Effekte unter Verwendung einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien berechnet. Die Resultate stellen jedoch keine validen Effektschätzer dar, da zwischen diesen Studienarmen keine Randomisierung erfolgte und die Strukturgleichheit damit nicht sichergestellt ist. Der methodische Ansatz ist somit nicht geeignet, um mit ausreichender Ergebnissicherheit einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten zu können.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Die nicht adjustierten indirekten Vergleiche wurden durchgeführt, um mit einer größeren Datenbasis und vor allem mit individuellen Patientendaten, die Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche zu bestätigen.</p> <p>Für das Teilanwendungsgebiet 3 wurden individuelle Patientendaten aus acht randomisierten klinischen Studien (RCTs) zur Durchführung einer retrospektiven Analyse herangezogen. Die Studien-selektion umfasste alle Studien des pU und erfolgte nicht willkürlich. Vier RCTs evaluierten die Gabe von Basalinsulin zu einer bereits bestehenden Therapie mit oralen Antidiabetika und vier untersuchten die Gabe von Lixisenatid zusätzlich zur Behandlung mit OADs (GetGoal-F1, GetGoal-M, GetGoal-S, GetGoal-P). Von den in die</p>	<p>Der im Kapitel „weitere Untersuchungen“ angeführte nicht adjustierte Vergleich wurde vom pU nicht vollständig vorgelegt und wird daher bei der Nutzenbewertung von Lixisenatid nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analyse einbezogenen 3.835 Patienten der klinischen Studien wurden 2.192 mit Basalinsulin behandelt und 1.643 unterzogen sich einer einmal täglichen Injektion von Lixisenatid. Unterschiede in den Patientencharakteristika wurden durch die Anwendung multivariater Regressionsanalysen berücksichtigt, wie sie auch zur Auswertung von Beobachtungsstudien eingesetzt werden.</p> <p>Im Ergebnis zeigte sich zugunsten von Lixisenatid eine deutlich niedrigere Chance (odds ratio) eine schwere (1/42) bzw. symptomatische (1/11) Hypoglykämie zu erleiden (jeweils hoch signifikant). Der Gewichtsunterschied zugunsten von Lixisenatid betrug - 4,3 Kg; p &lt; 0,0001). Im Gegensatz dazu war die HbA1c-Reduktion unter Basalinsulin signifikant stärker ausgeprägt. Aufgrund der geringen Ausprägung (-0,12%) ist dieser Unterschied klinisch jedoch nicht relevant.</p> <p>Für das Teilanwendungsgebiet 5 wurden alle Studien des pU verwendet, die eine Behandlungsperiode von 24 - 26 Wochen nachwiesen und mindestens einen Studienarm mit den zu vergleichenden Therapien besaßen. Eine Studie im Teilanwendungsgebiet 5 mit einer asiatischen Population wurde wegen der großen Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika ausgeschlossen. Eine systematische Literatursuche gemäß den Vorgaben des G-BA wurde daher nicht durchgeführt.</p> <p>Die nicht adjustierten indirekten Vergleiche (IPD-Analysen) wurden durchgeführt, um mit einer größeren Datenbasis und mit individuel-</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>len Patientendaten, die Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche zu überprüfen. Es ist richtig und auch im Modul 4 im Kapitel 4.3.2.11.3.1, Abschnitt „Limitationen“ beschrieben, dass unter anderem die Randomisierung von Patienten zwischen den Studienarmen aufgehoben ist. Daher wurde für das Teilanwendungsgebiet 5 ein <i>Propensity Score Matching</i> Verfahren gewählt, um die Strukturgleichheit der Patienten in den verschiedenen Studienarmen für vermutete und bekannte Einflussvariablen herzustellen. Folgende Patientencharakteristika zu Studienbeginn wurden im logistischen Regressionsmodell zur Ermittlung der <i>Propensity Scores</i> verwendet: Geschlecht, Alter, Körpergewicht, BMI, HbA1c, Nüchternblutzucker, postprandialer Blutzucker, Insulin Dosis pro kg Körpergewicht, bisherige Diabetesdauer, bisherige Dauer des Gebrauchs von OAD und bisherige Dauer des Gebrauchs von Insulin. Von den ursprünglich 519 Patienten mit Basalinsulin + Lixisenatid und 1.165 Patienten mit einer Basal-Bolus Therapie, verblieben nach dem Matching jeweils 201 Patienten in jeder Behandlungsgruppe, die bezüglich der oben dargestellten Patientencharakteristika homogen waren.</p> <p>Die Ergebnisse beider IPD-Analysen stehen in Einklang mit den Ergebnissen der adjustierten indirekten Vergleiche in den Anwendungsgebieten 3 und 5. So zeigt sich in beiden Analysen eine deutliche Reduktion hypoglykämischer Ereignisse sowie eine ausgeprägte Gewichtsabnahme unter Lixisenatid, beide wiederum relevante Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Komplika-</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tionen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus.</p> <p>Obwohl sich die IPD-Analyse (naiver indirekter Vergleich) methodisch von dem adjustierten indirekten Vergleich unterscheidet, führen jedoch beide Ansätze in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Hypoglykämie- und Gewichtsreduktion) zu einem konsistenten Ergebnissen. Wenn demnach unterschiedliche Methoden zu einem tendenziell gleichen Ergebnis führen, spricht dies nach den Kausalitätskriterien von Hill für eine belastbare und verallgemeinerbare Schlussfolgerung.</p>	
Seite 39	<p><u>IQWiG:</u></p> <p><i>Der pU schließt explizit Patienten aus, bei denen aufgrund der Patientencharakteristika (z.B. Ethnie) eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die durchzuführende Nutzenbewertung aus seiner Sicht nicht möglich ist. Diesem Ausschlusskriterium wird nicht gefolgt, da der pU für die genannten Patientencharakteristika nicht nachweist, dass entsprechende Studien für die Nutzenbewertung ungeeignet sind.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die explizit ausgeschlossenen Studien beschäftigen sich überwiegend mit asiatischen Populationen. Diese Populationen sind eher schlanker als die kaukasischen, was gerade für die Betrachtung</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Wirksamkeits-Parameters „Gewichtsentwicklung“ von entscheidender Bedeutung ist.</p> <p>Populationen asiatischer Ethnie haben jedoch gegenüber den Kaukasiern ein abweichendes Essverhalten und eine abweichende Nahrungs-zusammensetzung. Nach einer Testmahlzeit wirkt Lixisenatid zu einem guten Drittel über die verzögerte Magenentleerung auf die Senkung des postprandialen Blutzuckers. Als weiteres Unterscheidungskriterium gilt die Stärke der Insulinresistenz. Diese ist bei Populationen asiatischer Ethnie nahezu nicht vorhanden, es gibt beim asiatischen Typ-2-Diabetes jedoch eine noch geringer vorhandene erste Phase der Insulinsekretion, während die Kaukasier eher dem Metabolischen Syndrom unterliegen.</p>	
Seite 40 und 41	<p><u>IQWiG:</u></p> <p><i>Der pU legt eine Studiendauer von 20 bis 30 Wochen fest und begründet dies mit der primären Studiendauer von 24 Wochen der Studien des GetGoal-Programms. Durch den vorgegebenen Zeitraum von 20 bis 30 Wochen sieht er eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse für die indirekten Vergleiche gegeben.</i></p> <p><i>Dem Vorgehen des pU, Studien mit einer Dauer unterhalb von 24 Wochen einzuschließen, wird nicht gefolgt. Eine Mindeststudien-dauer von 24 Wochen ist notwendig, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungs-phase in den Studien zu gewährleisten und die</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Ergebnisse interpretieren zu können. Dies entspricht der von der EMA empfohlenen Mindeststudiendauer für confirmatorische Studien von 6 Monaten für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus. Dessen ungeachtet sei darauf hingewiesen, dass vom pU keine Studie vorgelegt wurde, die allein wegen einer zu kurzen Studiendauer als nicht relevant angesehen wurde.</i></p> <p><i>Überdies sieht die EMA eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate als wünschenswert an, um Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels über einen längeren Zeitraum zu überprüfen.</i></p> <p><i>Dementsprechend wird auch der Begrenzung der Studiendauer auf höchstens 30 Wochen nicht gefolgt – dies gilt zumindest für direkt vergleichende Studien. Im Rahmen eines indirekten Vergleiches kann jedoch eine Anpassung der Studiendauer an die Studiendauer der Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchaus sinnvoll sein, da die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse insbesondere in der vorliegenden Indikation von der Studiendauer abhängt.</i></p> <p><i>Ungeachtet seiner selbst gewählten maximalen Studiendauer von 30 Wochen, schließt der pU jedoch eine 52-Wochen-Studie für den indirekten Vergleich ein (Fritsche 2010; Indikation 5).</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Die vom IQWiG angeführte Mindeststudiendauer von 24 Wochen</p>	<p>Vor dem Hintergrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer ist eine</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entspricht den Kriterien der EMA für Zulassungsstudien [54]. Zur Bewertung der Wirksamkeit von Antidabetika ist je nach Wirkansatz eine unterschiedliche Mindeststudiendauer nötig, um hinreichend lange zu beobachten. Insofern stellt die Empfehlung der EMA eine Schnittkalkulation dar, innerhalb derer für jedwedes Antidiabetikum eine Bewertung der Wirksamkeit möglich ist. Hauptkriterium ist der pathophysiologische Ansatz, durch den eine kürzer- oder längerfristige Notwendigkeit einer Titration bedingt ist. GLP-1 Rezeptoragonisten werden recht kurzfristig innerhalb von wenigen Wochen auf die Erhaltungsdosis titriert im Falle von Lixisenatid innerhalb von vier Wochen und wirken überwiegend über das Ansprechen bzw. Nichtansprechen am GLP-1 Rezeptor und sind gegenüber dem humanen GLP-1 Spiegel „überdosiert“. Insofern ist einer Betrachtung der Wirksamkeit bei GLP-1 Rezeptoragonisten recht kurzfristig schon nach Studienstart möglich und ein Unterschied von weiteren 4 Wochen (von 26 auf 30 Wochen) zum Endpunkt der Studie hin erscheint von sehr geringem Einfluss.</p> <p>Von Fritsche <i>et al.</i> (2010) wurden nur die Daten zum HbA1c verwendet und zwar wurden die Daten der 24-Wochen Ergebnisse aus der betreffenden Abbildung zum HbA1c Verlauf entnommen [46]. Für alle anderen Variablen wie Gewicht, Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse gab es keine Daten im Zeitfenster Woche 24 - 30 und daher ist die Fritsche Studie auch nicht in den Netzwerken zu diesen Variablen enthalten.</p>	<p>valide Bewertung, insbesondere des Sicherheitsprofils von Lixisenatid, nicht möglich. Langzeitdaten für Lixisenatid zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten jedoch dringend erforderlich.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<p>Seite 41</p>	<p><u>IQWiG:</u></p> <p><i>Da für keine der vom pU betrachteten Indikationen in der Nutzenbewertung relevante Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, sind auch die Ausführungen des pU zu den statistischen Methoden nicht relevant. Die Angaben des pU zu den Punkten Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen und Subgruppen werden daher nicht weiter kommentiert.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Da es für die vom G-BA in den verschiedenen Indikationen vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien keine direkten Vergleichsstudien gab, mussten indirekte Vergleiche zur Ermittlung des Zusatznutzens von Lixisenatid gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt werden. Durch umfangreiche systematische Literaturrecherchen wurden in den verschiedenen Indikationen Netzwerke von randomisierten klinischen Studien aufgestellt, die nach Meinung des pU relevante Studien in den betrachteten Indikationen zur Ermittlung eines Zusatznutzens sind. Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche auf Basis dieser Studien stellen die zum jetzigen Zeitpunkt die <b>beste verfügbare Evidenz</b> zur Darstellung des Zusatznutzens von Lixisenatid gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien dar. Es ist daher nicht akzeptabel, dass das IQWiG weder die verwendete Methodik noch die Ergebnisse</p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 60 ff.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der indirekten Vergleiche kommentiert.	
Seite 46 und 47	<p><u>IQWiG:</u>  <i>Der pU benennt in seiner Studienliste 23 Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, von denen er keine Studie für die vorliegende Fragestellung als relevant erachtet – weder für Teilpopulation 2a noch für Teilpopulation 2b.</i></p> <p><i>Der pU selbst identifiziert in seinem Dossier zwar eine Studie (Get-Goal-S), in der einige Patienten mit der relevanten Intervention (Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff) behandelt wurden, jedoch schließt er diese Studie nicht in seine Nutzenbewertung ein.</i></p> <p><i>Der pU schließt diese Studie jedoch nicht in seine Bewertung ein, da weniger als 20 % der eingeschlossenen Patienten in beiden Studienarmen die Kombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff erhielten (Lixisenatid-Arm: 88 von 574 Patienten; Placebo-Arm: 46 von 285 Patienten; Gesamtpopulation: 859 Patienten). Der pU schätzt die Aussagesicherheit der Ergebnisse dieser zahlenmäßig kleinen Subpopulation als äußerst gering ein. Er bezieht sich dabei auch auf die Allgemeinen Methoden 4.0 des IQWiG. Der Argumen-</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>tation des pU wird nicht gefolgt und eine entsprechende Aussage ist auch den Allgemeinen Methoden 4.0 des IQWiG nicht zu entnehmen. Es ist zwar richtig, dass Subgruppenanalysen ggf. mit einer niedrigeren Ergebnissicherheit einhergehen und mit Vorsicht interpretiert werden müssen, allerdings können sie dennoch wissenschaftliche Evidenz für die Nutzenbewertung liefern. Der Umfang der Subgruppe ist nicht per se als Ausschlussgrund zu betrachten.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Laut Fachinformation wird Lixisenatid eingesetzt „bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken“ [53]. Da sich das Anwendungsgebiet von Lixisenatid somit auf Patienten nach Ausschöpfung der oralen Therapie beschränkt, wurden im Rahmen des GetGoal-Studienprogramms auch keine direkt vergleichenden Studien gegen Metformin sowie Sulfonylharnstoff durchgeführt.</p> <p>Ungeachtet dessen wurde die Teilpopulation mit der relevanten Intervention aus Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff in der GetGoal-S Studie von der Auswertung ausgeschlossen, da weniger als 20% der eingeschlossenen Patienten in beiden Studienarmen die o.g.</p>	<p>Für Patienten, bei denen eine Therapie mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin) zusammen mit Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie bestehend aus einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin) in Kombination mit Lixisenatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid bzw. Glimepirid) + Metformin bzw. Sulfonylharnstoff + Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist) geeignet gewesen wäre.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kombination erhielten. Bei dieser Entscheidung hat sich der pU von den Ausführungen im derzeit gültigen Methodenpapier des IQWiG (Version 4.0 vom 23.09.2011) leiten lassen [55]. Dort heißt es unter Abschnitt 7.1 (Qualitätsbewertung von Einzelstudien) unter Punkt 7.1.1 (Kriterien zum Einschluss von Studien) wörtlich: „Für das Einschlusskriterium bezüglich Population reicht es aus, wenn bei mindestens 80% der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterium erfüllt ist.“ Die im gleichen Passus aufgeführten Ausnahmen von der „80%-Regel“ treffen ebenfalls nicht auf den hier vorliegenden Fall zu. Insofern widerspricht sich das IQWiG selbst, wenn es für diese kleine Population (Lixisenatid-Arm 88 Patienten, Placebo-Arm 46 Patienten) eine Auswertung vorschlägt.</p> <p>Die Stichprobengröße der Subgruppe wurde von Sanofi als zu klein eingeschätzt, um mit einer genügend großen Power einen etwaigen Unterschied zwischen den Behandlungen in den zu betrachteten patientenrelevanten Endpunkten wie dem Auftreten von Hypoglykämien inferenzstatistisch aufdecken zu können. Außerdem konnte kein geeignetes Netzwerk von Studien aufgestellt werden, um einen indirekten Vergleich Lixisenatid + Sulfonylharnstoff vs. Metformin + Sulfonylharnstoff durchzuführen.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 58	<p><u>IQWiG:</u> <i>Für die Insight-Health-Daten weist der pU jedoch die vorhandene statistische Unsicherheit weder aus noch diskutiert er sie.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Im Nutzendossier zu Lixisenatid wird im Abschnitt 3.2.3 (Modul 3, S. 22 ff.) detailliert eine Analyse der vorhandenen epidemiologischen Daten aufgeführt, die eine wissenschaftlich unbefriedigende und für die Nutzenbewertung nicht aussagefähige Spanne der Patienten mit Typ-2-Diabetes von ca. 3,6 Millionen bis 5,3 Millionen aufzeigt. Wie das IQWiG in seiner Bewertung anmerkt, ist daher die vom pU gewählte Herangehensweise zu Bestimmung der Zielpopulation für Lixisenatid anhand von Verordnungsdaten sinnvoll. Auch sollte die angemerkte mögliche Unsicherheit des Datensatzes im Kontext der oben dargestellten epidemiologisch hergeleiteten Spanne gesehen werden.</p> <p>Sowohl in der Quelle „Ecker und Ecker 2013“ (tatsächlich handelt es sich um die Quelle Bot und Pütz, 2013), S. 11 und 12, als auch in Modul 3, S. 25 ff., wird auf die Repräsentativität des verwendeten Datensatzes zur Abschätzung der Zielpopulation für den Wirkstoff Lixisenatid eingegangen [28].</p> <p>Bezüglich der Quantität wird die Größe der Stichprobe im ausge-</p>	<p>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 21. Februar 2013 angegebenen Patientenzahlen für die Kombination mit Metformin sowie für die Add-on Dreifach-Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika dem Beschluss zugrunde. Für die Add-on Zweifachkombination mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin) wurden die Patienten berücksichtigt, die für eine Kombination aus einem Sulfonylharnstoff und einem anderen oralen Antidiabetikum infrage kommen. Für diese Patientenpopulation, sowie für die Add-on Kombination mit einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) wurden die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin vom 6. Juni 2013 - angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werteten Datensatz mit der Patientenzahl im morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) des Bundesversicherungsamtes (BVA), also einer Quelle mit amtlich attestierten Zahlen, verglichen (s. Referenz [GKV, 2010] in der Quelle „Bot und Pütz, 2013“ sowie Referenz [36] im Nutzendossier, Modul 3). Der Stichprobenumfang beträgt mit 2,8 Millionen Patienten demnach 44% aller Diabetespatienten der GKV (6,358 Millionen Patienten, davon 0,59 Millionen Typ-1-Diabetiker und 5,77 Millionen Typ-2-Diabetiker) und ist bezüglich seiner Größe somit ausreichend, um die statistischen Unsicherheiten als gering zu bewerten.</p> <p>Bezüglich der Qualität werden die Charakteristika der Diabetespatienten wie Durchschnittsalter und Geschlechtsverteilung im verwendeten Datensatz der Quelle „Bot und Pütz, 2013“ mit epidemiologischen Erhebungen des IDF Diabetes Atlas 5th Edition von 2011 und Rathmann et al. (s. Referenzen [IDF, 2011] und [Rathmann, 2010] in der Quelle „Bot und Pütz, 2013“ sowie Referenzen [22] und [27] im Nutzendossier, Modul 3) verglichen und festgestellt, dass die Charakteristika im Datensatz konsistent mit den Angaben in den aufgeführten Referenzen sind.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 58	<p><u>IQWiG:</u></p> <p><i>Die unter (1a), (1b) und (2a) angegebenen Zahlen finden keine Entsprechung an den maßgeblichen Stellen in der verwendeten Quelle.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der finale Bericht zur Patientenpopulationsbestimmung in den Teilanwendungsgebieten des Wirkstoffes Lixisenatid, der in Modul 3 als Quelle „Bot und Pütz, 2013“ für die Zielpopulation angegeben wird, wurde zu einem früheren Zeitpunkt erstellt als die finale Version des Nutzendossiers. Etwaige nachträgliche Änderungen bezüglich Nomenklatur der Teilanwendungsgebiete von Lixisenatid im Nutzendossier konnten somit nicht mehr vollständig berücksichtigt werden. Dennoch finden sich die entsprechenden Zahlen der Therapieregime 1a und 1b in Modul 3 des Nutzendossiers (Seite. 24, Tabelle 3-4) als Bezeichnung „Slice 1“ und „Slice 2a“ im finalen Bericht (Seite 24, Tabelle 20). Auch wurde in Modul 3 (S. 27, Absatz 2) ausführlich die Herleitung der Patientenpopulation zum Teilanwendungsgebiet 2a beschrieben.</p>	Siehe Ausführungen Seite 140.
Seite 58	<p><u>IQWiG:</u></p> <p><i>Auch bleibt bei der unter (5) angegebenen Zahl (Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin) unklar, welche Patienten aus der Datenbank berücksichtigt wurden. Denn an anderer Stelle der Auswertung wird angegeben, dass Patienten, die mit Basalinsulin, Metformin und Sulfonylharnstoff behandelt werden, nicht zur</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Zielpopulation von Lixisenatid gehören und daher ausgeschlossen wurden.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Unter den Patienten des Teilanwendungsgebietes 5 werden sowohl im Nutzendossier als auch in der referenzierten Quelle „Bot und Pütz, 2013“ nur jene Patienten berücksichtigt, die ausschließlich Basalinsulin und Metformin und genau ein weiteres Nichtinsulin erhalten, was weder Metformin noch Sulfonylharnstoff ist.</p> <p>In der Quelle „Bot und Pütz, 2013“ werden Patienten, die Basalinsulin und Sulfonylharnstoff und genau ein weiteres Nichtinsulin, das weder Metformin noch Sulfonylharnstoff ist, im sogenannten „Slice 6“ aufgeführt (s. Fußnote 1 zu Tabelle 1, Seite 9). Aufgrund der Kontraindikation von Lixisenatid zu Basalinsulin mit Sulfonylharnstoffen werden diese Patienten bei der Gesamtzielpopulation für den Wirkstoff Lixisenatid nicht hinzugezählt, aber hinsichtlich einer Vollständigkeit aufgeführt.</p> <p>Des Weiteren basiert die Beschreibung der Zielpopulationen in der Quelle „Bot und Pütz, 2013“ sowie in Modul 3 des Nutzendossiers auf der Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 22.02.2012 (2011-B-040). Die Beschreibung der Zielpopulationen kann zwar zu der Annahme führen, dass sowohl im Teilanwendungsgebiet 5 als auch im kontraindizierten „Slice 6“ Patienten ei-</p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 140.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ner Therapie von Basalinsulin mit Metformin und Sulfonylharnstoff enthalten sind. Allerdings wurden diese Patienten explizit nicht berücksichtigt, da ansonsten Patienten doppelt aufgeführt werden.</p> <p>Die Zahl der Patienten, die Basalinsulin und Metformin und Sulfonylharnstoff erhalten, findet sich in Tabelle 9 und Tabelle 10 auf Seite 18 in der Quelle „Bot und Pütz, 2013“ wieder (Bezeichnung „BI + Met + SH“). Diese Patienten werden als nicht zugehörig zur Zielpopulation von Lixisenatid aufgeführt.</p>	
Seite 58	<p><u>IQWiG:</u> <i>Solche Mängel führen dazu, dass die Angaben des pU nur bedingt nachvollziehbar sind. Auch die Begründung dafür, dass ausschließlich die Quartalsdaten für die Hochrechnung verwendet wurden, obwohl Jahresdaten zur Verfügung stehen, ist unschlüssig.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Sowohl auf Seite 26 ff. in Modul 3 des Nutzendossiers als auch in Fußnote 3 auf Seite 10 der Quelle „Bot und Pütz, 2013“ wird die Vorgehensweise zur Verwendung von Quartalsdaten anstelle der Jahresdaten für die Hochrechnung begründet.</p> <p>Die Grundannahme ist, dass z. B. zwei oder mehr Verordnungen innerhalb eines Quartals mit hoher Wahrscheinlichkeit einem Kombinationstherapieregime zugeordnet werden können. Bei Betrachtung</p>	Siehe Ausführungen Seite 140.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tung eines Halbjahres oder gar einem ganzen Jahres würde sich hingegen die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass Therapieumstellungen nicht korrekt berücksichtigt („Pseudokombinationstherapie“) und die Patienten somit nicht dem entsprechenden Therapieregime zugeordnet werden. Dies würde zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen.</p>	
Seite 58	<p><u>IQWiG:</u> <i>Die Quelle Ecker und Ecker 2013 geht von einer GKV-Gesamtpopulation von ca. 6,85 Millionen Diabetes-Patienten aus, was im Vergleich zu anderen Quellen und auch zu den Angaben des pU auf Seite 25 im Modul 3 des Dossiers (5,77 Millionen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2) deutlich höher liegt. Die Herkunft dieser Überschätzung bleibt unklar; möglicherweise rechnet der pU Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit (für die Lixisenatid jedoch keine Zulassung gemäß Fach- und Gebrauchsinformation hat)</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Die im Nutzendossier angegebenen Patientenzahlen von etwa 0,59 Millionen Typ-1-Diabetiker und 5,77 Millionen Typ-2-Diabetiker aus dem Morbi-RSA (siehe Referenz [36] im Nutzendossier, Modul 3) ergeben zusammen etwa 6,36 Millionen Diabetespatienten. Auf diese Summe bezieht sich die Quelle „Bot und Pütz, 2013“ zur Vali-</p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 140.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dierung der quantitativen Repräsentativität des verwendeten Datensatzes und zum Abgleich mit der GKV-Population aller Diabetespatienten und diese Summe wird ebenfalls im Nutzendossier auf Seite 28 des Modul 3 aufgeführt.</p> <p>Während die Patientenzahlen im Morbi-RSA anhand einer gesicherten Diagnose in 2 aufeinanderfolgenden Quartalen und einer Behandlung von mindestens 183 Tagesdosen eines vom BVA festgelegten Arzneimittels ermittelt werden, enthält der Datensatz, der in der Quelle „Bot und Pütz, 2013“ verwendet und ausgewertet wird, Patienten mit Verordnungen aus dem Markt der Antidiabetika. Daher ist die Anzahl der Patienten im RSA eher unterschätzt, wenn sie die Aufgreifkriterien (gesicherte Diagnose in 2 Quartalen, mindestens 183 DDD verordnete Antidiabetika) nicht erfüllen.</p> <p>Bei den Verordnungen im ausgewerteten Datensatz handelt es sich jedoch um abgerechnete Rezepte, die von den Apothekenzentren zur Verfügung gestellt werden. Es ist richtig, dass kein Diagnosebezug der Verordnungen auf Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 vorliegt, sodass der exakte Anteil an Typ-1-Diabetikern im Datensatz anhand der Einzelverordnung sich nicht ermitteln lässt. Allerdings wird bei der Berücksichtigung der Patienten, die für die Zielpopulation für den Wirkstoff Lixisenatid relevant sind, davon ausgegangen, dass die Verordnung eines Antidiabetikums zulassungsgerecht erfolgt. Das bedeutet: In allen Teilanwendungsgebieten der Zulassung zu Lixisenatid ist eine Kombination mit oralen Antidiabe-</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tika (OAD) vorgeschrieben. Diese OAD besitzen alle eine ausschließliche Zulassung für Typ-2-Diabetes. Die Herleitung der Zielpopulation erfolgt daher exakt (unter Annahme einer zulassungskonformen Anwendung) für Typ-2-Diabetes.</p> <p>Bei der Hochrechnung auf die GKV-Gesamtpopulation ist aufgrund der Stichprobengröße im Datensatz davon auszugehen, dass das Verhältnis zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetiker konstant bleibt und gleichermaßen hochgerechnet wird. Somit ergeben sich etwa 6,85 Millionen Diabetes-Patienten (ohne Differenzierung zwischen Typ 1 und Typ 2) in der Quelle „Bot und Pütz, 2013“ zu 6,358 Millionen Diabetespatienten aus dem Morbi-RSA. Diese „Überschätzung“ wird sowohl in der Quelle „Bot und Pütz, 2013“ (s. Seite 24, Abschnitt 3) als auch auf Seite 28 in Modul 3 des Nutzendossiers diskutiert: Die Datenlage des Morbi-RSA datiert aus dem Jahr 2010, während die Patientenverordnungen in der Quelle „Bot und Pütz, 2013“ aus den Halbjahren 2/2011 sowie 1/2012 erhoben wurden. Ursache für den Unterschied ist vermutlich die unterschiedliche Definition des Patienten (s.o.).</p>	
Seite 58	<p><u>IQWiG:</u> <i>Weiterhin ist zu bedenken, dass die Indikationsaufteilung nicht das komplette Anwendungsgebiet abdeckt. Gemäß Fachinformation sind weitere Kombinationen mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln möglich (z.B. mit Acarbose), zu denen der pU aber keine Angaben macht.</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Zwar deckt die Indikationsaufteilung das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab, jedoch wurde sich bei der Gliederung der Teilanwendungsgebiete an jener Aufteilung orientiert, die im Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 22.02.2012 (2011-B-040) vorgegeben wurde [29]. Des Weiteren führt die Indikationsaufteilung dazu, dass die Zielpopulation sogar eher geringfügig unterschätzt wird, wenn weitere Kombinationen, z.B. Acarbose mit Lixisenatid, nicht berücksichtigt werden.</p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 140.</p>
Seite 58	<p><u>IQWiG:</u></p> <p><i>Der pU erläutert, dass eine Prognose über die Prävalenz und Inzidenz mit Unsicherheiten behaftet ist. Er hält eine Stagnation bzw. eine moderate Zunahme für plausibel. Das Institut geht von einer Zunahme der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland in Zukunft aus.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Während im Nutzendossier anhand von Quellen eine Stagnation bzw. moderate Zunahme der Prävalenz und Inzidenz für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland begründen kann, nimmt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung eine generelle Prävalenz-</p>	<p>Diese Ausführung hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Inzidenzzunahme an, ohne dies mit entsprechenden Referenzen zu verifizieren. Um die Anmerkung des IQWiG schlüssig nachvollziehen zu können, wäre eine Begründung mit entsprechender Quellenangabe seitens des IQWiG wünschenswert.</p>	
Seite 60 und 61	<p><u>IQWiG:</u></p> <p><i>Für die Kosten von Metformin und Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid, Glimperid) sowie Insulin berücksichtigt der pU die jeweils verordnungstärkste Packung – N2 – auf Basis der Datenquelle IMS Health.</i></p> <p><i>Diesem Ansatz wird nicht gefolgt. Dem Wirtschaftlichkeitsgebot der GKV folgend ist für die gewählte Behandlungsdauer die größte Packung – N3 – zu berücksichtigen. Weiterhin bezieht der pU den Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 1 SGB V nicht ein.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In der Anlage II zum Kapitel 5 der Verfahrensordnung zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V wird im Abschnitt 3.3.3 explizit darauf hingewiesen, „die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten“ anzugeben. Um die den Kran-</p>	<p>Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen (bzw. Fertigpens für Lixisenatid) nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen (Fertigpens für Lixisenatid) wurden dann die</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>kenkassen tatsächlich entstehenden Kosten abzubilden, ist die einfache Angabe der Kosten für Metformin, Sulfonylharnstoffen sowie Insulin der größten Packung N3 nicht sinnvoll, da sie nicht die Versorgungsrealität abbildet. Die Verteilung der N2 bzw.N3 Packungen in den realen Versorgungsdaten auf Grundlage der GKV, PKV, Pharmascopedaten von MAT Mai 2013 zeigt folgendes Bild.</p> <table border="1" data-bbox="277 778 1158 1023"> <thead> <tr> <th>Wirkstoff</th> <th>Anteil N3 Packungen</th> <th>Anteil N2 Packungen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Metformin</td> <td>31 %</td> <td>68 %</td> </tr> <tr> <td>Glimepirid</td> <td>16 %</td> <td>81 %</td> </tr> <tr> <td>Glibenclamid</td> <td>19 %</td> <td>80 %</td> </tr> <tr> <td>Humaninsulin</td> <td>1 %</td> <td>80 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ein Hinweis auf die vom IQWiG geforderte wirtschaftlichste Packungsgröße N3 zu verwenden, ist in der gültigen Verfahrensordnung nicht abgebildet. Deswegen hat Sanofi die Kosten der jeweils verordnungstärksten Packung der zweckmäßigen Vergleichstherapien angegeben. Diese kommen aus unserer Sicht „den tatsächlich entstehenden Kosten“ für die Krankenkassen deutlich näher als die Kosten der größten Packung N3, da Sie gemäß der o.g. Verordnungshäufigkeiten das reale Kostenspektrum der Krankenkassen widerspiegeln.</p>	Wirkstoff	Anteil N3 Packungen	Anteil N2 Packungen	Metformin	31 %	68 %	Glimepirid	16 %	81 %	Glibenclamid	19 %	80 %	Humaninsulin	1 %	80 %	<p>Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.</p>
Wirkstoff	Anteil N3 Packungen	Anteil N2 Packungen															
Metformin	31 %	68 %															
Glimepirid	16 %	81 %															
Glibenclamid	19 %	80 %															
Humaninsulin	1 %	80 %															

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>Der Herstellerrabatt von 16% für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel bei der Kostenberechnung für Lixisenatid und Exenatide ist in Tabelle 3-10 im Dossier berücksichtigt worden. Auszug aus Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie hier: Berücksichtigung des Rabattes für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 1 SGB V:</p> <table border="1" data-bbox="275 831 1155 1394"> <thead> <tr> <th data-bbox="275 831 338 1086"></th> <th data-bbox="338 831 613 1086">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th data-bbox="613 831 887 1086">Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</th> <th data-bbox="887 831 1155 1086">Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (Stand Lauer Taxe 15.01.2013)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="275 1086 338 1305">1 - 7</td> <td data-bbox="338 1086 613 1305">Lixisenatid</td> <td data-bbox="613 1086 887 1305">Lixisenatid PZN: 09940584, Schachtel mit 6 Pens mit jeweils 14 Einzeldosen, 324,10 € (AVP)</td> <td data-bbox="887 1086 1155 1305">282,40 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 1305 338 1394">7</td> <td data-bbox="338 1305 613 1394">Exenatide</td> <td data-bbox="613 1305 887 1394">Exenatide PZN: 00839139, N3</td> <td data-bbox="887 1305 1155 1394">301,94 €</td> </tr> </tbody> </table>			Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (Stand Lauer Taxe 15.01.2013)	1 - 7	Lixisenatid	Lixisenatid PZN: 09940584, Schachtel mit 6 Pens mit jeweils 14 Einzeldosen, 324,10 € (AVP)	282,40 €	7	Exenatide	Exenatide PZN: 00839139, N3	301,94 €	
	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (Stand Lauer Taxe 15.01.2013)											
1 - 7	Lixisenatid	Lixisenatid PZN: 09940584, Schachtel mit 6 Pens mit jeweils 14 Einzeldosen, 324,10 € (AVP)	282,40 €											
7	Exenatide	Exenatide PZN: 00839139, N3	301,94 €											

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 60%;">Packung, Schachtel mit 3 Pens mit jeweils 60 Einzeldosen, 346,47 € (AVP)</td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> </table> <p>Rechenweg zur Berechnung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2">Lixisenatid / Lyxumia®, PZN 09940584</td> </tr> <tr> <td style="width: 70%;">Apothekenabgabepreis inkl. MwSt</td> <td style="text-align: right;">324,10 €</td> </tr> <tr> <td><b>Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt)</b></td> <td style="text-align: right;">39,65 €</td> </tr> <tr> <td>Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt)</td> <td style="text-align: right;">2,05 €</td> </tr> <tr> <td>Dossierangabe</td> <td style="text-align: right;">282,40 €</td> </tr> </table> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2">Exenatide / BYETTA®, PZN 00839139</td> </tr> <tr> <td style="width: 70%;">Apothekenabgabepreis inkl. MwSt</td> <td style="text-align: right;">346,47 €</td> </tr> <tr> <td><b>Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB</b></td> <td style="text-align: right;">42,48 €</td> </tr> </table>			Packung, Schachtel mit 3 Pens mit jeweils 60 Einzeldosen, 346,47 € (AVP)		Lixisenatid / Lyxumia®, PZN 09940584		Apothekenabgabepreis inkl. MwSt	324,10 €	<b>Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt)</b>	39,65 €	Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt)	2,05 €	Dossierangabe	282,40 €	Exenatide / BYETTA®, PZN 00839139		Apothekenabgabepreis inkl. MwSt	346,47 €	<b>Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB</b>	42,48 €	
		Packung, Schachtel mit 3 Pens mit jeweils 60 Einzeldosen, 346,47 € (AVP)																				
Lixisenatid / Lyxumia®, PZN 09940584																						
Apothekenabgabepreis inkl. MwSt	324,10 €																					
<b>Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt)</b>	39,65 €																					
Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt)	2,05 €																					
Dossierangabe	282,40 €																					
Exenatide / BYETTA®, PZN 00839139																						
Apothekenabgabepreis inkl. MwSt	346,47 €																					
<b>Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB</b>	42,48 €																					

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="277 533 1160 687"> <tr> <td colspan="2"><b>V (Herstellerrabatt)</b></td> </tr> <tr> <td>Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt)</td> <td style="text-align: right;">2,05 €</td> </tr> <tr> <td>Dossierangabe</td> <td style="text-align: right;">301,94 €</td> </tr> </table> <p>Das IQWiG verzichtet in seiner Feststellung leider auf eine transparente Darstellung, wie es auf diesen Kritikpunkt kommt.</p>	<b>V (Herstellerrabatt)</b>		Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt)	2,05 €	Dossierangabe	301,94 €	
<b>V (Herstellerrabatt)</b>								
Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt)	2,05 €							
Dossierangabe	301,94 €							
Seite 60 und 61	<p><u><b>IQWiG:</b></u></p> <p><i>Der pU stellt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ausführlich dar. Sie sind bezüglich Lixisenatid, Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) nachvollziehbar. Für Insulin sollen laut pU zusätzlich Kosten für Blutzuckerteststreifen, Messgerät, Lanzette, Stechhilfe und Einmalnadeln anfallen.</i></p> <p><i>Dem kann das Institut nicht folgen, da die Fach- und Gebrauchsinformation dies bei Insulininjektion nicht regelhaft vorsieht</i></p> <p><i>Es fällt auf, dass der pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Indikationen (3) und (4) unterschiedliche Jahrestherapiekosten angibt (952,11 € versus 1983,45 €). In beiden Fällen ist Humaninsulin Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Diskrepanz ist darauf zurückzuführen, dass der pU Humaninsulin unter (4) als intensiviertere konventionelle Insulin-Therapie operationalisiert und damit von einem regelmäßig höheren Verbrauch an Humaninsulin</i></p>							

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>ausgeht. Der erhöhte Verbrauch in dieser Indikation ist nicht durch die regelhafte Anwendung der Fach- und Gebrauchsinformation gedeckt. Auch schreibt der G-BA in beiden Indikationen lediglich Humaninsulin als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor und gibt somit nicht regelhaft eine intensiviertere konventionelle Insulin-Therapie vor.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Gemäß Anlage II zum Kapitel 5 der G-BA Verfahrensordnung zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V wird im Abschnitt 3.3.4 darauf hingewiesen, die zusätzlich notwendigen Leistungen ärztlicher Behandlung oder Verordnungen sonstiger Leistungen zulasten der GKV bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen anzugeben.</p> <p>Dass die Frequenz der Blutzucker-Selbstmessung bisher keinen Eingang in die Fachinformationen der Insuline gefunden hat, ist historisch bedingt, und dem Umstand geschuldet, dass jede Insulintherapie individuell ist und kontinuierlich an den Krankheitsverlauf sowie die Lebensumstände des Patienten angepasst werden muss. Unter Punkt „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ wird in den Fachinformationen von Insulinzubereitungen jedoch auf die Notwendigkeit der Blutzuckerkontrolle in den für den insulinpflichtigen Diabetiker wesentlichen</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lebenssituationen hingewiesen [19].</p> <p>In der "Guideline on Summary of Products Characteristics" der EMA wird darauf hingewiesen, dass die Fachinformation nicht dazu dient, allgemeine Empfehlungen zur Behandlung bestimmter Erkrankungen zu geben [56]. Aus diesem Grund wird in den Fachinformationen für Insulinzubereitungen nicht regelhaft auf das Erfordernis einer Blutzuckerkontrolle hingewiesen. Auch die evidenzbasierten Therapieleitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft empfehlen eine auf den Einzelfall abgestimmte Anzahl von Blutzuckerselbstkontrollen.</p> <p>In den einzelnen Arzneimittelvereinbarungen der Kassenärztlichen Vereinigungen mit den jeweiligen Landesverbänden der gesetzlichen Krankenkassen werden ebenfalls Empfehlungen bzw. Vorgaben zur Häufigkeit der Blutzuckerselbstmessungen (je nach Therapieregime) gemacht. Im Durchschnitt über alle KV-Regionen sehen die Verordnungsvorgaben pro Patient mit einer OAD + Insulintherapie (BOT; SIT) 1 – 3 Blutzuckerteststreifen pro Tag vor, bei einer ICT 4 – 6 Blutzuckerteststreifen pro Tag. Je nach betrachtetem Therapieregime (BOT oder ICT) wurde deshalb ein entsprechender Teststreifenverbrauch angesetzt.</p> <p>Nicht zuletzt wurde die Verordnungsfähigkeit von Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit Insulin behandelt werden, vom Unterausschuss Arzneimittel des G-BA im Beschluss zur Arzneimittel-Richtlinie / Anlage III vom</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>17.03.2011 bestätigt.</p> <p>Darüber hinaus werden die Kosten der Blutzuckerteststreifen bei insulinpflichtigen Diabetikern in den In den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Saxagliptin/Metformin vom 02. Mai 2013 (Seite 16) sowie den Tragenden Gründen zum Beschluss von Dapagliflozin vom 06. Juni 2013 (Seite 20) bereits berücksichtigt [51, 52]. In beiden Entscheidungen wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutzuckerselbstkontrollen 1-3 mal täglich durchgeführt werden.</p> <p>Aus o.g. Gründen kann bei der Kalkulation der zusätzlich notwendigen Kosten nicht die klinische Praxis und Versorgungsrealität ausgeblendet werden. Damit würden wesentliche Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht berücksichtigt, die den tatsächlich entstehenden Kosten der Krankenkasse entsprechen.</p> <p>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, ISI, SIT, CT, ICT, CSII) - eine bedarfsgerechte engmaschige Blutzuckerselbstmessung zwingend voraus.</p> <p>Blutzuckerteststreifen sind heute integraler Bestandteil jeder Insu-</p>	<p>Die Kosten für Blutzuckerteststreifen und Lanzetten wurden (nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt). Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lintherapie. Abhängig vom jeweiligen Therapieregime (BOT, ISI, SIT, CT, ICT, CSII) sowie von den besonderen Umständen 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 zwingend zu berücksichtigen.</p> <p>Auch die evidenzbasierten Therapieleitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft empfehlen eine auf den Einzelfall abgestimmte Anzahl von Blutzuckerselbstkontrollen[57, 58].</p> <p>Die Anzahl der Penkanülen (Injektionsnadeln) richtet sich nach der täglichen Injektionsfrequenz des jeweiligen Insulintyps. Es ergibt sich ein durchschnittlicher täglicher Nadelverbrauch von 1,5 Nadeln in der BOT sowie ein durchschnittlicher täglicher Nadelverbrauch von 5 Nadeln (1,5 Nadeln für Basalinsulin und 3,5 Nadeln für Bolusinsulin) in der ICT.</p> <p>Zur Gewinnung eines Blutropfens für die Blutzuckerselbstmessung sind eine Stechhilfe sowie jeweils eine Lanzette erforderlich. Je nach Therapieregime ergeben sich daraus unterschiedliche Lanzettenverbräuche (s. o.)</p>	<p>Der G-BA hat diese Argumente berücksichtigt und mit Beschluss des G-BA vom 23. Januar 2014 in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lixisenatid unter dem Abschnitt „4. Therapiekosten“ in den Unterabschnitten a) bis d) um die Aufnahme von Einmalnadeln zur Applikation des zu bewertenden Arzneimittels sowie in Unterabschnitt c) zur Applikation der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) geändert (siehe Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lixisenatid vom 23. Januar 2014).</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 62	<p><u>IQWiG:</u></p> <p><i>Der pU zitiert in Abschnitt 3.4 relevante Ausschnitte aus der Fachinformation von Lixisenatid. Es fehlen jedoch Angaben zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation) und zu Maßnahmen bei Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation). Die Angaben wären an dieser Stelle wünschenswert.</i></p> <p><i>Gemäß den Angaben des pU lag der EPAR inklusive der Anhänge zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vor.</i></p> <p><i>Auch die vom pU nachgereichte Version des EPARs enthält keinen Anhang IV [37], sodass zu diesem Abschnitt auch keine Angaben zu machen sind.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Lixisenatid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Im Falle einer Überdosierung wurde bei Anwendung von Lixisenatid eine erhöhte Inzidenz der bekannten und beschriebenen gastrointestinalen Nebenwirkungen beobachtet [53]. Somit ergeben sich aus Sicht des pU keine zusätzlich aufzunehmenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.</p> <p>Die Angaben aus Anhang IV zu „Bedingungen oder Einschränkun-</p>	<p>Diese Ausführung hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
Seite 43	<p>gen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind seit Revision des EPAR-Templates im November 2012 in Anhang II D des EPAR aufgeführt. Die identischen Angaben befinden sich außerdem im eingereichten EPAR unter „4. Recommendations“ [59, 60].</p> <p>Die erforderlichen Angaben lagen Ihnen also vor. Wir nutzen die Gelegenheit und weisen Sie entsprechend darauf hin.</p> <p><u>IQWiG:</u></p> <p><i>Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, EMBASE sowie der Cochrane Library in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So hat der pU die Suchen mit dem Freitextbegriff „diabetes mellitus, type 2“ stark eingeschränkt, sodass weitere passende Begriffe wie z.B. „type 2 diabetes“ nicht mitgesucht wurden.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Diese Darstellung des IQWiG ist nicht richtig. So verwendet die Suche in MEDLINE den MeSH-Begriff „diabetes mellitus, type 2“. Dabei ist MeSH ein Vokabular, das mit dem Ziel der Vereinheitlichung unterschiedlicher Schreibweisen entwickelt wurde. Die Suche eines MeSH-Terms beinhaltet implizit die Suche nach den hinterlegten Schreibweisen. Im Fall des MeSH-Begriffs "Diabetes mellitus, type 2" sind das die folgenden Synonyme:</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[siehe  <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?Db=mesh&amp;Cmd=ShowDetailView&amp;TermToSearch=68003924&amp;ordinalpos=3&amp;itool=EntrezSystem2.PEntrez.Mesh.Mesh_ResultsPanel.Mesh_RVDocSum">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?Db=mesh&amp;Cmd=ShowDetailView&amp;TermToSearch=68003924&amp;ordinalpos=3&amp;itool=EntrezSystem2.PEntrez.Mesh.Mesh_ResultsPanel.Mesh_RVDocSum</a>]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NIDDM</li> <li>• Maturity-Onset Diabetes</li> <li>• Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent</li> <li>• Diabetes Mellitus, Adult-Onset</li> <li>• Adult-Onset Diabetes Mellitus</li> <li>• Diabetes Mellitus, Adult Onset</li> <li>• Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant</li> <li>• Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant</li> <li>• Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus</li> <li>• Diabetes Mellitus, Maturity-Onset</li> <li>• Diabetes Mellitus, Maturity Onset</li> <li>• Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent</li> <li>• Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent</li> <li>• Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus</li> </ul>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent</li> <li>• Diabetes Mellitus, Slow-Onset</li> <li>• Diabetes Mellitus, Slow Onset</li> <li>• Slow-Onset Diabetes Mellitus</li> <li>• Diabetes Mellitus, Stable</li> <li>• Stable Diabetes Mellitus</li> <li>• Diabetes Mellitus, Type II</li> <li>• Maturity-Onset Diabetes Mellitus</li> <li>• Maturity Onset Diabetes Mellitus</li> <li>• MODY</li> <li>• Type 2 Diabetes Mellitus</li> <li>• Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus</li> </ul> <p>Auch in EMBASE wurde - anders als durch das IQWiG dargestellt - nicht nur nach dem genannten Freitextbegriff gesucht. Vielmehr verwendet auch EMBASE einen Katalog medizinischer Fachbegriffe (Emtree) und deren Synonyme. Der entsprechende Begriff für Diabetes mellitus Typ 2 lautet „non insulin dependent diabetes mellitus“ und wurde in der Suche entsprechend verwendet.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Suche werden daher durch die Datenbank automatisch die folgenden Synonyme einbezogen:</p> <p>adult onset diabetes; adult onset diabetes mellitus; diabetes mellitus type 2; diabetes mellitus type ii; diabetes mellitus, non-insulin-dependent; diabetes mellitus, type 2; diabetes mellitus, type II; diabetes mellitus, maturity onset; diabetes mellitus, non insulin dependent; diabetes type 2; diabetes type II; diabetes, adult onset; dm 2; insulin independent diabetes; insulin independent diabetes mellitus; ketosis resistant diabetes mellitus; maturity onset diabetes; maturity onset diabetes mellitus; maturity onset diabetes of the young; niddm; non insulin dependent diabetes; noninsulin dependent diabetes; noninsulin dependent diabetes mellitus; type 2 diabetes; type 2 diabetes mellitus; type II diabetes</p> <p>Auch die Cochrane-Datenbank verwendet MeSH-Begriffe. Die durchgeführte Suche verwendet den korrekten Oberbegriff „Diabetes Mellitus, Type 2“.</p>	
	<p><u>IQWiG:</u></p> <p><i>Des Weiteren hat der pU die angegebenen Suchfilter für MEDLINE und EMBASE nicht adäquat für die verwendeten Suchoberflächen übersetzt. So durchsucht der pU beispielsweise in MEDLINE den Begriff „randomized“ nur im Titel und Abstract, obwohl die angegebene Publikation von Wong 2006 [31] das .mp-Feld angibt.</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Grundsätzlich sind die Suchen in MEDLINE und EMBASE zulässig. Der sog. Wong-Filter existiert für beide, wird aber in der originalen Veröffentlichung von Wong <i>et al.</i> 2006 nur in der Fassung für die Suche unter der OVID-Oberfläche angegeben. Da in den einschlägigen Quellen (Cochrane Handbook, IQWiG-Methodenpapier) keine entsprechenden Filter dargestellt werden, wurde der Filter von uns in das Medline-Format angepasst. Das Feld „mp“ wurde mit „tiab“ übersetzt, da keine direkte Entsprechung in Pubmed existiert. Die Anpassung wurde durch eine Fußnote im Dossier gekennzeichnet. Diese von uns vorgenommene Übertragung wird auch von anderen Forschungsgruppen verwendet, siehe beispielsweise <a href="http://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU_Hedges_MEDLINE_Strategies.aspx">http://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU_Hedges_MEDLINE_Strategies.aspx</a></p> <p>Wir sind überzeugt davon, ausreichend sensitiv gesucht zu haben. Da es keinen verbindlichen festgelegten und eindeutigen Weg der Suche gibt, ist es natürlich immer möglich auch anders zu suchen. Das bedeutet aber nicht, dass die Suche unvollständig wäre, so wie es das IQWiG nahelegt. Das IQWiG weist weder nach, dass relevante Studien nicht gefunden wären, noch macht es eine Aussage dazu, wie eine Suche korrekt durchzuführen wäre.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. ratiopharm GmbH. Glib-ratiopharm<sup>®</sup> S Tabletten. 2010.
2. Sanofi-Aventis. Amaryl<sup>®</sup>. 2011.
3. Nissen S. E. (2012): Cardiovascular effects of diabetes drugs: emerging from the dark ages. *Annals of internal medicine*; 157(9):671-2.
4. Pantalone K. M., Kattan M. W., Yu C., Wells B. J., Arrigain S., Jain A., et al. (2012): Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*; 14(9):803-9.
5. Roumie C. L., Hung A. M., Greevy R. A., Grijalva C. G., Liu X., Murff H. J., et al. (2012): Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Annals of internal medicine*; 157(9):601-10.
6. Schramm T. K., Gislason G. H., Vaag A., Rasmussen J. N., Folke F., Hansen M. L., et al. (2011): 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. *European heart journal*; 32(15):1900-8.
7. Phung O. J., Schwartzman E., Allen R. W., Engel S. S., Rajpathak S. N. (2013): Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*;
8. Kostev Karel (2013): Sonderstudie zu Sulfonylharnstoff-Kontraindikationen - IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer.
9. McIntosh B., Cameron C., Singh S. R., Yu C., Ahuja T., Welton N. J., et al. (2011): Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open medicine : a peer-reviewed, independent, open-access journal*; 5(1):e35-48.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten Berlin: G-BA,. [Zugriff: 04.07.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/83-691-328/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung\\_2013-06-14.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/83-691-328/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2013-06-14.pdf).
11. Bundesgesetzblatt (2009): Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV). Bundesanzeiger Verlag; [Zugriff: 04.07.2013]. URL: <http://www.bundesgesetzblatt.de>.
12. Kurth B.-M. (2012): Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). Berlin, Deutschland: Robert Koch-Institut (RKI). [Zugriff: 29.08.2012]. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/DeGS/BGBL\\_2012\\_55\\_BM\\_Kurth.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/DeGS/BGBL_2012_55_BM_Kurth.pdf?_blob=publicationFile).
13. IMS Health (2011): IMS Disease Analyzer (MAT 07/11) - Ermittlung der BMI-Werte von Diabetes Patienten auf Basis von 1989 Allgemeinmedizinern.

14. Bundesversicherungsamt (2009): Bericht des Bundesversicherungsamtes zur vergleichenden Evaluation von strukturierten Behandlungsprogrammen bei Diabetes mellitus Typ 2. Berlin, Deutschland: Bundesversicherungsamt. [Zugriff: 01.11.2012]. URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/cln\\_339/nn\\_1046154/DE/DMP/Ergebnisse\\_DMP-Evaluation\\_DM2.html](http://www.bundesversicherungsamt.de/cln_339/nn_1046154/DE/DMP/Ergebnisse_DMP-Evaluation_DM2.html).
15. Horton E. S., Silberman C., Davis K. L., Berria R. (2010): Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database. *Diabetes care*; 33(8):1759-65.
16. Pfeiffer A. F. (2007): Adipose tissue and diabetes therapy: do we hit the target? *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*; 39(10):734-8.
17. Nigro J., Osman N., Dart A. M., Little P. J. (2006): Insulin resistance and atherosclerosis. *Endocrine reviews*; 27(3):242-59.
18. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Bautista L., Franzosi M. G., Commerford P., et al. (2005): Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*; 366(9497):1640-9.
19. Sanofi-Aventis Deutschland. Insuman<sup>®</sup> Basal 40 I. E./ml Injektionssuspension in einer Durchstechflasche. 2012.
20. Shyangdan D. S., Royle P., Clar C., Sharma P., Waugh N., Snaith A. (2011): Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews*; (10):CD006423.
21. Rosenstock Julio, Sanofi-Aventis Group (2011): Clinical study report: GetGoal-X: A randomized, open-label, active-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 versus exenatide on top of metformin in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with metformin. Strictly Confidential.
22. SIGN (2010): Management of diabetes - A national clinical guideline. Edinburgh (UK): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (Guideline; [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.sign.ac.uk/>).
23. National Institute for Health and Clinical Excellence (2009): NICE clinical guideline 87: Type 2 diabetes - The management of type 2 diabetes. NICE. [Zugriff: 04.07.2013]. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf>.
24. Bretzel R. G., Nuber U., Landgraf W., Owens D. R., Bradley C., Linn T. (2008): Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet*; 371(9618):1073-84.
25. Holman R. R., Thorne K. I., Farmer A. J., Davies M. J., Keenan J. F., Paul S., et al. (2007): Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*; 357(17):1716-30.
26. Janka H. U., Plewe G., Riddle M. C., Kliebe-Frisch C., Schweitzer M. A., Yki-Jarvinen H. (2005): Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes care*; 28(2):254-9.
27. GKV-Spitzenverband, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2012): Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V - Arzneimittel - für das Jahr 2013. [Zugriff: 04.07.2013]. URL.

28. Bot D., Pütz C. Abschätzung der Anzahl der Typ-2-Diabetiker in Deutschland - Patientenpopulationsbestimmung in den Teilanwendungsgebieten für das Nutzendossier von Lixisenatid. 2013.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-040, Lixisenatid zur Behandlung des Diabetes mellitus. Berlin: 14.05.2012.
30. Deutscher Bundestag (2013): Arzneimittel-Neubewertungsverordnung. [Zugriff: 04.07.2013]. URL: <http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/17/137/1713770.pdf>.
31. Sanofi Aventis Deutschland GmbH (2013): Teilanwendungsgebiet 3: Neuer indirekter Vergleich zur Vorgabe der zVT durch den G-BA.
32. Bergenstal R., Lewin A., Bailey T., Chang D., Gylvin T., Roberts V., et al. (2009): Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 70/30 versus exenatide in subjects with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control with metformin and a sulfonylurea. *Current medical research and opinion*; 25(1):65-75.
33. Apovian C. M., Bergenstal R. M., Cuddihy R. M., Qu Y., Lenox S., Lewis M. S., et al. (2010): Effects of exenatide combined with lifestyle modification in patients with type 2 diabetes. *The American journal of medicine*; 123(5):468 e9-17.
34. Kendall D. M., Riddle M. C., Rosenstock J., Zhuang D., Kim D. D., Fineman M. S., et al. (2005): Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes care*; 28(5):1083-91.
35. Rosenstock Julio, Sanofi-Aventis Group (2011): Clinical study report: GetGoal-S: A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of a sulfonylurea in patients with type 2 diabetes not adequately controlled with sulfonylurea. Strictly Confidential.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2013-03-15-D-061 Lixisenatid. Berlin, Deutschland: G-BA,. [Zugriff: 17.06.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-63/Informationen%20zur%20zVT\\_Lixisenatid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-63/Informationen%20zur%20zVT_Lixisenatid.pdf).
37. Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B., Heine R. J., Holman R. R., Sherwin R., et al. (2006): Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: 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. *Diabetes care*; 29(8):1963-72.
38. Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B., Heine R. J., Holman R. R., Sherwin R., et al. (2006): Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: 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*; 49(8):1711-21.
39. Schwabe U., Paffrath D. (2012): Arzneiverordnungsreport 2012. Heidelberg, Deutschland:
40. Sanofi-Aventis Group (2013): Clinical Study Protocol: GetGoal-Duo2: A Randomized, Open-label, Active-controlled, 3-arm Parallel-group, 26-week Study Comparing the Efficacy and Safety of Lixisenatide to That of Insulin Glulisine Once Daily and Insulin Glulisine Three Times Daily in Patients With Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled With Insulin Glargine With or Without Metformin.

41. Sanofi-Aventis Group (2010): Clinical Study Protocol: ELIXA: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate Cardiovascular Outcomes During Treatment With Lixisenatide in Type 2 Diabetic Patients After an Acute Coronary Syndrome.
42. Scirica B. M., Bhatt D. L., Braunwald E., Steg P. G., Davidson J., Hirshberg B., et al. (2011): The design and rationale of the saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus-thrombolysis in myocardial infarction (SAVOR-TIMI) 53 study. *American heart journal*; 162(5):818-25 e6.
43. Schöttker B, Lühmann D., Boulkhemair D., Raspe H. (2009): Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. DIMDI. [Zugriff: 04.07.2013]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/index.html>.
44. Arechavaleta R., Seck T., Chen Y., Krobot K. J., O'Neill E. A., Duran L., et al. (2011): Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, obesity & metabolism*; 13(2):160-8.
45. Van Gaal Luc, Sanofi-Aventis Group (2011): Clinical Study Report: EFC10780: A randomized, double-blind, double-dummy, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study comparing the efficacy and safety of AVE0010 to sitagliptin as add-on to metformin in obese type 2 diabetic patients younger than 50 and not adequately controlled with metformin. Strictly Confidential.
46. Fritsche A., Larbig M., Owens D., Haring H. U., group Ginger study (2010): Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. *Diabetes, obesity & metabolism*; 12(2):115-23.
47. Ligthelm R. J., Gylvin T., DeLuzio T., Raskin P. (2011): A comparison of twice-daily biphasic insulin aspart 70/30 and once-daily insulin glargine in persons with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin and oral therapy: a randomized, open-label study. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*; 17(1):41-50.
48. Riddle Matthew, Sanofi-Aventis Group (2011): Clinical Study Report: GetGoal-L: A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter study with a 24-week main treatment period and an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 in patients with Type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin.
49. Robbins D. C., Beisswenger P. J., Ceriello A., Goldberg R. B., Moses R. G., Pagkalos E. M., et al. (2007): Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clinical therapeutics*; 29(11):2349-64.
50. Rosenstock J., Ahmann A. J., Colon G., Scism-Bacon J., Jiang H., Martin S. (2008): Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes care*; 31(1):20-5.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Tragende Gründe zum 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 - Dapagliflozin Berlin, Deutschland: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). [Zugriff: 04.07.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf).

52. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin Berlin, Deutschland: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). [Zugriff: 04.07.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin%20Metformin\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_TrG.pdf).
53. Sanofi Aventis (2013): Fachinformation Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung.
54. European Medicines Agency (2012): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. <http://www.ema.europa.eu>. [Zugriff: 01.02.2013]. URL: <http://www.ema.europa.eu>.
55. IQWiG (2011): Allgemeine Methoden - Version 4. Köln: Stiftung für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [Zugriff: 18.06.2012]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf).
56. European Medicines Agency (2009): A guideline on summary of product characteristics. <http://www.ema.europa.eu>. [Zugriff: 04.07.2013]. URL: <http://www.ema.europa.eu>.
57. Matthaei S., Bierwirth R., Fritsche A., Gallwitz B., Häring H. U., Joost H. G., et al. (2009): Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie und Stoffwechsel; 4(01):32-64.
58. AkdÄ (2009): Arzneiverordnung in der Praxis - Diabetes mellitus. Berlin: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). (Therapieempfehlung; [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP>.
59. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2012): Assessment report (EPAR) - Lyxumia - Annex I-III. [Zugriff: 14.03.2013]. URL.
60. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2012): Assessment report (EPAR) - Lyxumia. [Zugriff: 14.03.2013]. URL.

## 5.2 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	28.06.2013
Stellungnahme zu	Lixisenatid/Lyxumia®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15.03.2013 hat für Lixisenatid mit dem Handelsnamen Lyxumia® ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17.06.2013 die entsprechende „Lixisenatid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V“ im Internet veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, da sie eine zugelassene Substanz (Vildagliptin) vertreibt, die im Wettbewerb zum bewerteten Arzneimittel steht und sich ebenfalls in einem Verfahren der frühen Nutzenbewertung befindet.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V nimmt die Novartis Pharma GmbH zu vier Punkten Stellung wie folgt:

- 1) Bewertung von HbA1c-Zielwerten unter 7,0%,
- 2) Bewertung der Gleichwertigkeit der SUs in der Festbetragsgruppe,
- 3) Forderungen zum Studiendesign,
- 4) Berücksichtigung von zusätzlichen Kosten, die mit der Insulin-Therapie verbunden sind.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1) Bewertung von HbA1c-Zielwerten unter 7,0%</b></p> <p>Das IQWiG kritisiert auf Seite 18 unten, dass für einen großen Teil der Patienten der HbA1c-Wert unter 7,0% läge. Damit sei nach heutigen Erkenntnissen nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung auszugehen, die einer Therapieintensivierung bedürft hätte. Die Konsultationsfassung der Nationalen Versorgungsleitlinien (NVL) nennt sowohl für die AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin) als auch die DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft) einen Zielkorridor von 6.5% - 7.5% (1). Auch internationale Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) unterstützen diese Position und empfehlen noch niedrigere Zielwerte. So wird in Patientenpopulationen ohne signifikantes kardiovaskuläres Risiko ein HbA1c-Zielkorridor von 6,0% - 6,5% genannt, wenn die Therapie mit keinen Hypoglykämien verbunden ist (2). Es ist daher nicht nachvollziehbar, wieso nach Meinung des IQWiG bei einem HbA1c unter 7,0% eine Therapieintensivierung nicht üblich sei. Der Therapiealgorithmus der DDG in der NVL differenziert hier ebenfalls: Hier können auch Therapieziele nahe 6,5% durchaus angestrebt werden, wenn dies nicht mit der Erhöhung des Hypoglykämierisikos einhergeht, Gewichtszunahmen vermieden werden und Mehrfachkombinationen (in der Regel mehr als zwei) von oralen Antidiabetika vermieden werden. Genau dies ist mit innovativen Antidiabetika wie DPP4 Hemmer und GLP-1 Analoga im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen (SU) möglich. Ferner sind die Dauer der Diabeteserkrankung und Komorbiditäten zu betrachten. Eine Restriktion auf höhere HbA1c-Grenzen führt zu einer künstlichen Vergleichssituation, die die Sulfonylharnstoffe systematisch bevorzugt, da deren Schwächen - insbesonde-</p>	<p>Der als Einschlusskriterium für die Studie Arechavaleta 2011 gewählte untere Wert des HbA1c von 6,5 % lag bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
re das Hypoglykämierisiko – kaschiert würden.	
<p><b>2) Bewertung der Gleichwertigkeit der SUs in der Festbetragsgruppe</b></p> <p>Auf Seite 32 im Abschnitt 2.8.1.1 verweist das IQWiG darauf: „Weder die Eingruppierung in eine Festbetragsgruppe noch das gemeinsame Anwendungsgebiet sind darauf ausgerichtet, einen Nachweis der Gleichwertigkeit der Sulfonylharnstoffe untereinander zu erbringen.“ Diese Feststellung ist nicht nachvollziehbar. Die Sulfonylharnstoffe sind in eine Festbetragsgruppe der sog. Stufe 2 eingeordnet. Gemäß § 35 Abs. 1 SGB V setzt dies voraus, dass es sich bei den Arzneimitteln der Festbetragsgruppe um pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkstoffe, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen, handelt.</p> <p>Aufgrund der einer „therapeutisch vergleichbaren Wirkung“ der Sulfonylharnstoffe, liegt gerade eine Gleichwertigkeit dieser vor. Insofern bedarf diesbezüglich auch keines gesonderten Nachweises des pharmazeutischen Unternehmers</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Siehe Ausführungen Seite 121.</p>
<p><b>3) Forderungen zum Studiendesign</b></p> <p>Im dritten Absatz der Seite 36 fordert das IQWiG, dass beim Studieneinschluss keine strikten Vorgaben hinsichtlich des Insulintyps, der Insulindosis und des Therapieregimes gemacht werden sollten. Es ist an dieser Stelle anzumerken, dass diese Forderungen sich nicht mit den Vorgaben der Zulassungsbehörde in Deckung bringen lassen.</p> <p>Diese fordert (3), die Überlegenheit gegenüber Placebo basierend auf einer etablierten Hintergrundtherapie zu zeigen – hierbei muss die Hin-</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer werden in dieser Patientengruppe (Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt), für die Betrachtung des Zusatznutzens zwei Teilpopulationen unterschieden: zum einen Patienten, die mit Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin allein behandelt wurden und zum anderen Patienten, die mit Lixisenatid in Kombination mit einem Basalinsulin und Metformin behandelt wurden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Metformin und Humaninsulin festgelegt. Für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Ver-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tergrundtherapie in beiden Armen aber am Ende vergleichbar sein. Alternativ kann eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber der aktiven Therapie gezeigt werden.</p> <p>Im ersten Fall kritisiert der IQWiG die nach seiner Ansicht fehlende Flexibilität in der Hintergrundtherapie, im zweiten Fall die fehlende Eignung von Nicht-Unterlegenheitsstudien für den Nachweis eines Zusatznutzens. Im Rahmen der <i>frühen</i> Nutzenbewertung kann der Fokus nur auf den verfügbaren Zulassungsstudien liegen, so dass die formalen Forderungen des IQWiG in der Regel unerfüllbar sind.</p>	<p>gleichstherapie. Diese Patientengruppe wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht betrachtet.</p>
<p><b>4) Berücksichtigung von zusätzlichen Kosten, die mit der Insulin-Therapie verbunden sind</b></p> <p>Das IQWiG kritisiert auf Seite 60, dass für die Insulinapplikation Kosten für Einmalnadeln, Blutzuckerteststreifen, Lanzetten etc. angesetzt wurden. Dies sei laut Fachinformation nicht regelhaft gefordert. Dies trifft indes nicht zu. Die Erstattung der Blutzuckerteststreifen bei Diabetikern, die mit Insulin behandelt werden, ist weiterhin vorgesehen, wie dies der G-BA explizit in der Pressemitteilung vom 17. März 2013 zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2 kommuniziert: „Patientinnen und Patienten, die Insulin spritzen, sind von der Regelung nicht betroffen, unabhängig davon, ob sie an einem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 leiden.“ Ferner sehen die Fachinformationen auch eine individuelle Einstellung vor (4;5), die eine regelmäßige Blutzuckerkontrolle notwendig machen. Auch der G-BA führt solche Kosten (Blutzuckerteststreifen) im Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): An-</p>	<p>Der G-BA hat bei der Kostendarstellung zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Blutzuckerteststreifen, Lanzetten) für insulinpflichtige Typ-2-Diabetiker berücksichtigt.</p> <p>Der G-BA hat diese Argumente berücksichtigt und mit Beschluss des G-BA vom 23. Januar 2014 in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lixisenatid unter dem Abschnitt „4. Therapiekosten“ in den Unterabschnitten a) bis d) um die Aufnahme von Einmalnadeln zur Applikation des zu bewertenden Arzneimittels sowie in Unterabschnitt c) zur Applikation der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) geändert (siehe Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lixisenatid vom 23. Januar 2014).</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
lage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin/Metformin vom 02.05.2013 an.	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- (1) Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes. Stand: 2012 August 29; URL: <http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de/> (abgerufen am 22. Mar 2013).
- (2) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. 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 Jun;55(6):1577-96.
- (3) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus . Stand: 2012 May 14; URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf) (abgerufen am 25. Jun 2013).
- (4) Novo Nordisk. Fachinformation Actraphane. 2012.
- (5) B.Braun. Fachinformation Insulin B.Braun Basal 40 I.E./ml. 2007.

### 5.3 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	05. Juli 2013
Stellungnahme zu	Lixisenatid (Lyxumia®)
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Brucknerstr. 1 D – 55127 Mainz

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 17. Juni 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Lixisenatid (Lyxumia®) von Sanofi-Aventis zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken, veröffentlicht [1]. Folgende vier zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) wurden für die jeweiligen Kombinationen mit Lixisenatid als zu prüfende Therapie bestimmt:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) für die Kombination Lixisenatid plus Metformin die ZVT Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin,</li><li>2) für die Kombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff die ZVT<ol style="list-style-type: none"><li>a. Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw.</li><li>b. Humaninsulin ggf. plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid),</li></ol></li><li>3) für die Kombination Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff die ZVT Humaninsulin plus Metformin,</li><li>4) für die Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin die ZVT Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin.</li></ol> <p>In seinem Bewertungsbericht kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aus unterschiedlichen Gründen in keiner der untersuchten Indikationen ein Zusatznutzen von Lixisenatid belegt ist.</p> <p>1) In der Kombination <b>Lixisenatid plus Metformin</b> definiert der Hersteller zusätzlich zwei Subpopulationen (Patienten mit Sulfonylharnstoff-Kontraindikationen oder -Unverträglichkeit und Patienten mit einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup>) mit der jeweils von der vom G-BA festgelegten ZVT abweichenden Vergleichstherapie. Diese beiden Teilpopulationen werden vom IQWiG als nicht relevant im Anwendungsgebiet angesehen. Ferner wird der auf zwei Studien fußende (GetGoal-X, EFC10780 [2, 3]) und über zwei Brückenkomparatoren laufende (Exenatide plus Metformin bzw. Sitagliptin plus Metformin) adjustierte indirekte Vergleich mit Einbeziehung dreier weiterer Studien (Derosa 2010, 2011 [4, 5] und Arechavaleta 2011 [6]) vom IQWiG aufgrund des nicht zulassungskonformen Einsatzes der Sulfonylharnstoffe in den betrachteten Studien bzw. wegen unterschiedlicher Studienpopulationen nicht akzeptiert.</p> <p>2) In der Kombination <b>Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff</b> identifiziert der Hersteller keine relevanten Studien gegenüber der entsprechenden ZVT für beide betrachteten Teilpopulationen.</p> <p>3) In der Kombination <b>Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff</b> sieht das IQWiG aufgrund der Abweichung der Vergleichstherapie zu der vom G-BA festgelegten ZVT keine relevanten Studien.</p> <p>4) In der Kombination <b>Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin</b> stützt sich der Hersteller auf einen adjustierten indirekten Vergleich, der vier Studien (Robbins 2007 [7], Ligthelm 2011 [8], Rosenstock 2008 [9], Fritsche 2010 [10]) neben einer plazebokontrollierten</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie (GetGoal-L [11]) mit Lixisenatid einschließt. Nach Auffassung des IQWiG können die Therapieeffekte bei diesem Vergleich wegen inkonsistenter Patientenpopulationen, abweichender Therapieziele und uneinheitlicher Brückenkomparatoren nicht interpretiert werden.</p>	
<p>Fazit:</p> <p>Bei der Betrachtung dieser Bewertungsergebnisse zeigt sich erneut, dass im Indikationsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 eine Nutzenbewertung durch das IQWiG kaum zu einer Anerkennung eines Zusatznutzens führt. Wiederholt wird vom IQWiG auch die Art der Anwendung der Sulfonylharnstoffe moniert, diesmal im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs mit dem Argument der nicht vorliegenden Zulassungskonformität bei Dosierung und Titration.</p> <p>Als weitere Gründe für die Ablehnung der adjustierten indirekten Vergleiche verweist das IQWiG auf Populationsunterschiede sowie abweichende Therapieziele. Diese Herausforderungen machen eine Durchführung solcher Vergleiche schwer umsetzbar. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, welchen Stellenwert die adjustierten indirekten Vergleiche im Bewertungsverfahren überhaupt noch einnehmen. Denn der Wille des Gesetzgebers, der explizit die Verwendung indirekter Vergleiche vorsieht, wird durch die IQWiG-Bewertungen permanent nicht beachtet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Novo Nordisk hält die Berücksichtigung der bestverfügbaren (und nicht</p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 60 ff., 105ff.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der bestmöglichen) Evidenz für die frühe Nutzenbewertung moderner Wirkstoffe für zielführend.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Erkenntnisse aus bisherigen Bewertungsverfahren in Bezug auf die vom G-BA festgelegte ZVT im Indikationsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 lassen darauf schließen, dass die Fokussierung auf die älteren Antidiabetika Metformin und Sulfonylharnstoffe sowie Humaninsulin automatisch zu einer Diskrepanz zu den Komparatoren in den klinischen Studien der neueren Antidiabetika führt. Somit können die zur Bewertung der modernen Antidiabetika herangezogenen Studien die Anforderungskriterien in der Regel kaum bzw. nicht erfüllen. Dies resultiert zwangsläufig in einem nicht nachweisbaren Zusatznutzen.</p> <p>Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung mit den älteren Antidiabetika als ZVT können daher aufgrund wirtschaftlicher Sachverhalte dazu führen, dass die modernen Antidiabetika ohne anerkannten Zusatznutzen nur eingeschränkt auf dem deutschen Markt verfügbar sind.</p> <p>Solch ein Entwicklungsregress in der Gesundheitsversorgung von</p>	<p>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, Sulfonylharnstoffe und/oder Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Millionen diabeteskranker Menschen in Deutschland würde zu enormen Belastungen in erster Linie für Patienten führen. Diese müssten nach Umstellung vom bisherigen Therapieprinzip auf eine andere Therapie ggf. unter Nebenwirkungen (v.a. Hypoglykämien und Gewichtszunahme) leiden sowie weitere Belastungen durch den Therapiewechsel in Kauf nehmen. Darüber hinaus entstünde zusätzlicher Aufwand für die Umstellung der Patienten seitens der behandelnden Ärzte sowie für das Gesundheitssystem insgesamt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Damit eine optimale Versorgung der Diabetes-Patienten gewährleistet ist, schlägt Novo Nordisk vor, künftig die zeitgemäßen Vergleichstherapien nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse wie DPP-4-Hemmer und Insulinanaloga als ZVT zu verwenden. Die HTA-Agenturen in anderen Ländern (z.B. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in Großbritannien oder Haute Autorité de Santé (HAS) in Frankreich) berücksichtigen bei der Bewertung von GLP1-Rezeptoragonisten u.a. die DPP-4-Hemmer und/oder Insulinanaloga [12, 13]. Denn die Wahl von älteren Antidiabetika wie Metformin, Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin als einzige für den G-BA in Frage kommende ZVT wird vermutlich auch weiterhin bei der Nutzenbewertung von modernen Antidiabetika zu den oben beschriebenen negativen Effekten führen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lixisenatid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 170. 13.06.2013. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-245/2013-06-13\\_D-061\\_Lixisenatid\\_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-245/2013-06-13_D-061_Lixisenatid_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf). Aufgerufen am 01.07.2013
2. Clinicaltrials.gov. GLP-1 Agonist AVE0010 Versus Exenatide in Patients With Type 2 Diabetes for Glycemic Control and Safety Evaluation, on Top of Metformin (GETGOAL-X). URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00707031>. Aufgerufen am: 01.07.2013
3. Clinicaltrials.gov. 24-week Study Comparing Lixisenatide (AVE0010) to Sitagliptin as add-on to Metformin in Obese Type 2 Diabetic Patients Younger Than 50. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00976937>. Aufgerufen am: 01.07.2013
4. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querci F et al. Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(3): 233-240.
5. Derosa G, Putignano P, Bossi AC, Bonaventura A, Querci F, Franzetti IG et al. Exenatide or glimepiride added to metformin on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Eur J Pharmacol* 2011; 666(1-3): 251-256.
6. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(2): 160-168.
7. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, Goldberg RB, Moses RG, Pagkalos EM et al. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and post-prandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clin Ther* 2007; 29(11): 2349-2364.
8. Ligthelm RJ, Gylvin T, DeLuzio T, Raskin P. A comparison of twice-daily biphasic insulin aspart 70/30 and once-daily insulin glargine in persons with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin and oral therapy: a randomized, open-label study. *Endocr Pract* 2011; 17(1): 41-50.
9. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care* 2008; 31(1): 20-25.
10. Fritsche A, Larbig M, Owens D, Häring HU. Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(2): 115-123.
11. Clinicaltrials.gov. GLP-1 Agonist AVE0010 in Patients With Type 2 Diabetes for Glycemic Control and Safety Evaluation, on Top of Basal Insulin (GETGOAL-L). URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00715624>. Aufgerufen am: 01.07.2013
12. NICE. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. NICE technology appraisal guidance 203. Issue October 2010. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13248/51259/51259.pdf>. Aufgerufen am: 01.07.2013
13. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. VICTOZA 6 mg/ml, solution injectable en stylo pré rempli. Boîte de 2 stylos de 3 ml (CIP : 396 323-6) 2 dé-

cembre 2009. URL: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/victoza\\_-\\_ct-7136.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/victoza_-_ct-7136.pdf). Aufgerufen am: 01.07.2013

#### 5.4 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Datum	08. Juli 2013
Stellungnahme zu	Lixisenatid / Lyxumia®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Lixisenatid wurden vom pharmazeutischen Unternehmer drei indirekte Vergleiche im Dossier zur Bewertung vorgelegt. Von diesen indirekten Vergleichen wurden vom IQWiG zwei wegen Heterogenität und einer wegen der Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie zurückgewiesen.</p> <p>Grundvoraussetzung für die Durchführung indirekter Vergleiche ist die Ähnlichkeit (Homogenität) der sich im Netzwerk befindlichen Studien. In der Praxis ist diese Grundvoraussetzung selten absolut gegeben. Es wird bei indirekten Vergleichen deshalb so gut wie nie möglich sein, dass die eingeschlossenen Patientenspopulationen hinsichtlich aller relevanten Merkmale vollständig übereinstimmen. Dies allein schon deshalb nicht, weil die Studien, die das Netzwerk bilden, i.d.R. aus verschiedenen Ländern stammen, in denen z. B. die Angaben zur Anwendung des Arzneimittels in den entsprechenden Fachinformationen voneinander abweichen können.</p> <p>Heterogenität muss allerdings nicht zwangsläufig zu verzerrten Ergebnissen von indirekten Vergleichen führen. Die Frage, wann bedeutsame Heterogenität vorliegt, kann nicht pauschal beantwortet werden.</p> <p>Es ist immer anhand des konkreten Einzelfalls zu entscheiden, wann Unterschiede als zu groß eingeschätzt werden, um einen indirekten Vergleich noch verwerten zu können.</p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 60 ff., 105ff.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es gibt bisher keinen Konsens, was als Schwellenwert für bedeutsame Heterogenität anzusehen ist. Es gibt keine festen Regeln, ab wann die klinische Heterogenität so stark ist, dass die einzelnen Studien nicht vergleichbar bzw. quantitativ kombinierbar sind. In diese Entscheidung müssen neben guten medizinischen Kenntnissen insbesondere auch praktische klinische Erfahrung einfließen.</p> <p>Klinische Heterogenität stellt somit nicht per se einen Fehler dar. Die mögliche Relevanz klinischer Heterogenität muss in jedem Einzelfall beschrieben und bewertet werden.</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung legt einmal mehr nahe, dass das IQWiG eigenständig Grenzen setzt, die nicht durch konkrete Evidenz belegbar sind. So lehnt das IQWiG die im Rahmen von systematischen Literaturrecherchen gefundenen Komparatorstudien bzw. die darin enthaltenen Studiendaten pauschal wegen klinischer Heterogenität (z. B. wegen Unterschieden in den Patientencharakteristika) ab, ohne jedoch zu begründen auf welche Entscheidungsgründe (bspw. Grenz- bzw. Schwellenwerte) es sich dabei stützt.</p> <p>Im Hinblick auf die Bewertung indirekter Vergleiche wird es dabei immer eine subjektive Ermessensentscheidung bleiben, welche Unterschiede noch akzeptiert und welche nicht mehr akzeptiert werden können. Allerdings ist eine solche Diskussion seitens des Instituts zu führen, die daraus gezogene Schlussfolgerung zu begründen und diese im Bewertungsbericht auch angemessen zu dokumentieren.</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass von insgesamt 15 bisher eingereichten indirekten Vergleichen 14 aus formalen Gründen vom IQWiG zurückgewiesen wurden, ohne dass es zu einer echten inhaltliche Prüfung der im Dossier vorgelegten Daten überhaupt gekommen wäre. In lediglich einem Fall fand eine inhaltliche Prüfung statt, die jedoch nicht zu einem Zusatznutzen führte.</p> <p>Diese „Negativbilanz“ legt den Schluss nahe, dass die vom IQWiG geforderten methodischen Voraussetzungen für indirekte Vergleiche praktisch unerfüllbar sind und damit der Intention des Gesetzgebers im Hinblick auf die frühe Nutzenbewertung widersprechen.</p> <p>Der Verordnungsgeber sieht u. a. mit Blick auf diesen Sachverhalt in § 5 Abs. 5 AM-NutzenV vor, dass „die Bewertung auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung der Studienqualität mit Angabe der Wahrscheinlichkeit für den Beleg des Zusatznutzens“ zu erfolgen hat.</p> <p>Ziel ist es also, die zum Zulassungszeitpunkt vorhandene Evidenz bestmöglich zu sichern und möglichst umfassend in die Bewertung einzubeziehen. Sich ggf. ergebenden Unsicherheiten kann hierbei bspw. über Aussagen zur Ergebnissicherheit (Beleg, Hinweis bzw. Anhaltspunkt) begegnet werden.</p> <p>Aus Sicht des BPI wird diese Möglichkeit zurzeit im Hinblick auf die Bewertung indirekter Vergleiche nicht adäquat genutzt. Es erscheint aus der Sicht des BPI dringend geboten, indirekte Evi-</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>denz im Frühbewertungsverfahren angemessen zu bewerten und diese nicht pauschal zu verwerfen. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass die frühe Nutzenbewertung im engen Kontext zur Zulassung durchgeführt wird.</p> <p>Abweichend vom IQWiG wurden bspw. die indirekten Vergleiche zu Abirateronacetat (Frankreich), Aflibercept (Schottland) und Retigabin (England, Schottland) international akzeptiert.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## 5.5 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	05.07.2013
Stellungnahme zu	Lixisenatid (Lyxumia®)
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 17. Juni 2013 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Lixisenatid (Lyxumia®).</p> <p>Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Lyxumia® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin alleine gibt.</p> <p>Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly genannt) nimmt als Zulassungsinhaber von Huminsulin (als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsuline), sowie des in der klinischen Phase 3 befindlichen GLP-1 Rezeptor Agonisten Dulaglutide (Zulassung voraussichtlich November 2014) Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG:</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ggfs. mit Metformin durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)</b></p> <p>Für die Indikation Lixisenatid + Basalinsulin ggfs. mit Metformin (Fragestellung 4 der Bewertung Lixisenatid) kommt das IQWiG in seiner Stellungnahme A13-11, Lixisenatid – Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Version 1.0 vom 13.06.2013 [1] zu dem Ergebnis, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) mit der Auswahl einer intensivierten konventionellen Insulin-Therapie (ICT) ggfs. mit Metformin als Vergleichstherapie der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT, Humaninsulin ggfs. mit Metformin) nur bedingt folgt. Nach Auffassung des IQWiG hätten neben der ICT weitere insulinbasierte Therapieschemata im Rahmen der vom G-BA festgelegten zVT (Humaninsulin ggfs. mit Metformin) in Betracht gezogen werden sollen [1].</p> <p>Lilly widerspricht der Auffassung des IQWiG, dass der pU mit der Wahl einer ICT als Vergleichstherapie der vom G-BA festgelegten zVT nur bedingt folgt.</p>	<p>siehe Ausführungen Seite 171.</p>

Stellungnehmer:Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Begründung</b></p> <p>Der G-BA gibt als zVT Humaninsulin ggfs. plus Metformin vor, und spezifiziert weder bestimmte Insulin Therapieschemata, noch spezifiziert er, dass alle potenziell möglichen Therapieschemata innerhalb der vorgegebenen zVT in Betracht gezogen werden müssen.</p> <p>Mit der Wahl der ICT innerhalb der vom G-BA vorgegebenen zVT Humaninsulin ggfs. plus Metformin folgt der pU daher der Vorgabe des G-BA vollumfänglich und wählt darüber hinaus entsprechend der nationalen Versorgungsleitlinie (NvL) [2] und der Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) [3] die Insulintherapieform, die der Indikation entsprechend, der endogenen Insulinsekretion am nächsten kommt. Wie in der NvL ausgeführt, wird durch Gabe von Basalinsulin die basale Insulinsekretion und durch Gabe von schnellwirkendem Mahlzeiteninsulin die prandiale Insulinsekretion imitiert [2]. Daher bietet diese Therapiestrategie die größtmögliche Flexibilität und Freiheit für die Blutzuckeranpassung des einzelnen Patienten im Zusammenhang mit Nahrungsaufnahme und Bewegung, und kann damit patientenindividuell eingesetzt bzw. angepasst werden kann.</p>	

Stellungnehmer:Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus wäre für Patienten, für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist (Indikation 5 des pU: Lixisenatid plus Basalinsulin), die ICT eine adäquate Therapieeskalation und wird von der vom G-BA festgelegten zVT (Humaninsulin) abgedeckt.</p> <p>Zusammenfassend ist Lilly der Auffassung, dass der pU der vom G-BA vorgegebenen zVT entspricht und im Rahmen dieser Vorgabe die bestmögliche Insulin Therapiestrategie für diese spezifischen Indikationen gewählt hat.</p>	
	<p><b>Dreifach-Kombinationstherapie versus Zweifach-Kombinationstherapie</b></p> <p>In der Indikation Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung 3 IQWiG Bewertung Lixisenatid) [1] weicht der pU von der vom G-BA vorgegebenen zVT (Humaninsulin plus Metformin) ab und benennt eine Basalinsulin unterstützte zweifach orale antidiabetische Therapie (Humaninsulin (NPH) plus Metformin plus Sulfonylharnstoff) als Vergleichstherapie. Diese Dreifachkombination wird seitens des IQWiG als medizinisch</p>	<p>Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen<sup>10</sup>.Eine Dreifachkombination wird in den vom pharmazeutischen Unternehmer zitierten Leitlinien nicht empfohlen, vielmehr wird zur Dreifachkombination angemerkt, dass die Evidenz hierzu begrenzt ist. Des Weiteren wird eine BOT dahingehend spezifiziert, dass primär Metformin zusätzlich zu einem Basalinsulin empfohlen wird und nicht eine Kombination mit zwei oralen Antidiabetika. Auch ist nach Versagen einer Kombinationstherapie aus zwei oralen Antidiabetika im</p>

Stellungnehmer:Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht sinnvoll erachtet. Der pU weicht daher von der zVT ab und legt keinen Beleg für einen Zusatznutzen vor.</p> <p>Lilly unterstützt den pU in seiner Einschätzung, dass für die Dreifach-Kombinationstherapie, die Indikation Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff, auch nur eine Dreifach-Kombinationstherapie (Humaninsulin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff) als Vergleichstherapie aus den folgenden Gründen infrage kommt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Das Schema der Dreifach-Kombinationstherapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff plus Basalinsulin im Sinne der Therapieeskalation entspricht den Empfehlungen der nationalen Fachgesellschaft im Hinblick auf die klinisch praktische Versorgung in Abhängigkeit von Patientencharakteristika, -präferenzen bzw. Lebensumständen [3,4].</li> <li>2. Der Vergleich einer Dreifach-Kombinationstherapie (Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff) mit einer Zweifach-Kombinationstherapie im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Lixisenatid ermöglicht keine Darstellung eines ergebnissicheren Zusatznutzens, der eindeutig Lixisenatid zugeordnet werden kann. Es werden zwei verschiedene Therapiestrategien miteinander verglichen, sodass keine eindeutige Aussage über den Zusatznutzen von Lixisenatid</li> </ol>	<p>Rahmen einer Therapieeskalation nicht zwingend die Fortführung der bisherigen Therapie, sondern vielmehr ein Austausch einzelner Behandlungs-Komponenten gegen Basalinsulin möglich<sup>8,9</sup>.</p> <p>Zusammenfassend wird der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gefolgt. Da somit keine Nachweise für die Nutzenbewertung von Lixisenatid in der Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika (Metformin und Sulfonylharnstoffen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin, ggf. nur Humaninsulin vorliegen, gilt der Zusatznutzen von Lixisenatid als nicht belegt.</p>

Stellungnehmer:Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>möglich ist.</p> <p><b>zu Punkt 1:</b></p> <p>Das IQWiG zitiert in seiner Bewertung zu Lixisenatid [1] unter anderem die NvL [2], die „...einer Kombination aus 3 und mehr Wirkstoffen...“ kritisch gegenüber stünden, da sie das Sicherheitsprofil durch steigende unerwünschte Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) eingeschränkt sähen. Die NvL im Konsens mit beteiligten Fachgesellschaften beziehen ihre Empfehlungseinschränkung allerdings auf die Dreifach-Kombinationen mit oralen Antidiabetika [2].</p> <p>Aktuell werden verschiedene Dreifach Kombinationstherapien, einschließlich oraler Kombinationen von der American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) in ihrem „Diabetes Management Algorithmus 2013“ explizit als Therapieeskalationsstrategien empfohlen [5].</p> <p>Bei der hier bewerteten Fragestellung zu Lixisenatid (Fragestellung 3 Lixisenatid Bewertung) handelt es sich aber um die Kombination aus 2 oralen Antidiabetika mit einem Basalinsulin oder Lixisenatid [1]. Der NvL ist zu entnehmen, dass die Indikation zur Insulinthera-</p>	

Stellungnehmer:Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pie dann besteht, wenn durch Lebensstil-Änderungen und einer Therapie mit „oralen Antidiabetika“ das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird [2]. In diesem Fall wird empfohlen die Insulintherapie ggf. bei Fehlen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten als Kombinationstherapie mit „oralen Antidiabetika“ durchzuführen, auch um Insulin einzusparen bzw. einer Gewichtszunahme entgegen zu wirken [2]. Dabei wird nicht von der Kombination mit ‚einem oralen Antidiabetikum‘ gesprochen, sondern von der Kombination mit „oralen Antidiabetika“ im Plural, was die Kombination von mehr als einem oralen Antidiabetikum einschließt.</p> <p>Diese Sichtweise wird auch durch internationale Positionen bzw. Therapieempfehlungen unterstützt, und die Kombination von zwei oralen Antidiabetika nach unzureichender Einstellung mit Metformin und Lebensstilmaßnahmen für die klinische Praxis empfohlen [2,3,4,5].</p> <p>Die American Diabetes Association (ADA) und European Association for the Study of Diabetes (EASD) empfehlen im Rahmen einer Therapieeskalation mit Insulin nach Versagen einer Zweifach-Kombinationstherapie zunächst zusätzlich ein relativ einfaches Therapieschema mit einem basalen Insulin [6]. Erst wenn damit die HbA1c Zielwerte nicht erreicht werden können wird eine komplexere Insulinstrategie im Allgemeinen in Kombination mit einer oder zwei nicht-Insulin basierten Therapien empfohlen, für die auch eine</p>	

Stellungnehmer:Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zweifach orale Therapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff explizit unter den möglichen Optionen aufgeführt ist [6].</p> <p>Lilly vertritt die Auffassung, dass in Abhängigkeit von den Bedürfnissen des Patienten und bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Zweifach-Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika, wie z.B. Metformin plus Sulfonylharnstoff, eine Therapieeskalation zu einer Dreifach-Kombinationstherapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff plus Insulin medizinisch sinnvoll sein kann.</p> <p>Lilly unterstützt den pU daher dahingehend, dass im Fall der Indikation Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung 3 der IQWiG Lixisenatid Bewertung) [1] die adäquate Vergleichstherapie eine Kombination von Insulin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff sein müsste.</p> <p><b>Zu Punkt 2:</b></p> <p>Lilly hält den Vergleich einer Dreifach-Kombinationstherapie (Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff) gegenüber einer Zweifach Kombinationstherapie (Metformin plus Humaninsulin) insgesamt für nicht angemessen, da dieser Vergleich keine Aussage zu einem Zusatznutzen von Lixisenatid ermöglicht. Die eindeutige Bestimmung der Arzneimittelwirkung von Lixisenatid in dieser Indikation ist gegenüber dem Komparator Humaninsulin plus Metformin</p>	

Stellungnehmer:Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht möglich.</p> <p>Um die höchst mögliche Evidenz im Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu erlangen, ist eine direkte Vergleichsstudie (Randomisierte kontrollierte Studie; RCT) gegenüber der vom G-BA geforderten Vergleichstherapie erforderlich.</p> <p>Im Falle von Lixisenatid wäre es daher notwendig gewesen, adulte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in einer Studie zu untersuchen, die im Primäram auf eine Therapie mit Lixisenatid zusätzlich zu einer Zweifach-Kombinationstherapie von Metformin plus Sulfonylharnstoff oder im Vergleichsarm auf eine Therapie mit Insulin zusätzlich zu einer Metformin Therapie randomisiert worden wären.</p> <p>Dieses Studiendesign ermöglicht allerdings keinen eindeutigen Rückschluss auf den Zusatznutzen von Lixisenatid, da man in einer solchen Studie eine Dreifach-Kombinationstherapie mit einer Zweifach-Kombinationstherapie vergleicht, was einem Vergleich zweier Therapiestrategien (Zweifachkombination gegen Insulin, jeweils zusätzlich zu Metformin) entspricht.</p> <p>Es gibt keine statistische Methode, die es ermöglicht, in einem solchen Studiendesign den Einzeleffekt von Lixisenatid zu errechnen. Lediglich der gemeinsame Effekt von Lixisenatid und Sulfonylharnstoff gegenüber Humaninsulin wäre so darstellbar. Der Summeneffekt der beiden Wirkstoffe ist nicht auflösbar, da nicht bekannt ist, welche Substanz welchen Anteil an der Wirkung bzw. unerwünsch-</p>	

Stellungnehmer:Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ten Wirkung hat. Die beiden Wirkstoffe könnten ihre Wirkung zum Beispiel gegenseitig oder aber einseitig positiv beeinflussen, so dass keine eindeutige Aussage zum Zusatznutzen von Lixisenatid in diesem Studiendesign getroffen werden kann.</p> <p>Es kann somit nur ein Vergleich einer Dreifach-Kombinationstherapie versus einer anderen Dreifach-Kombinationstherapie infrage kommen.</p> <p>Lilly unterstützt daher den pU in seiner Wahl einer Dreifach-Kombinationstherapie als Vergleichstherapie für die Fragestellung Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff anstelle der vom G-BA vorgegebenen zVT einer Zweifach-Kombinationstherapie.</p>	

## Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lixisenatid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. 2013. Nr. 170.
- [2] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes. Version 1.0. Konsultationsfassung. 2012 [cited: 04.07.1013]. Available from: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapieplanung](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapieplanung).
- [3] Matthaer S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [online]. 10.2008 [Zugriff:04.07.2013]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/057-012\\_S3\\_Medikamentose\\_antihyperglykaemische\\_Therapie\\_des\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2\\_10-2008\\_10-2013.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-012_S3_Medikamentose_antihyperglykaemische_Therapie_des_Diabetes_mellitus_Typ_2_10-2008_10-2013.pdf).
- [4] Matthaer S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. In: Matthaer S et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie. Diabetologie 2009; 4:32-64.
- [5] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA et al.. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. Endocr Pract 2013;19(2):327-336.
- [6] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al.. 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; 55:1577-1596.

## 5.6 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH/Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	08.07.2013
Stellungnahme zu	Lixisenatid (Lyxumia®)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH/Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb möchten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V zu Lixisenatid Stellung nehmen. Die Firmen AZ/BMS sind mit einem Portfolio an Diabetesprodukten in Deutschland vertreten, weshalb sie mindestens mittelbar von dem Verfahren zu Lixisenatid (Sanofi-Aventis) betroffen sind.</p> <p><b>Die Stellungnahme bezieht sich auf die folgenden Themenfelder, die im weiteren Verlauf des Dokuments bei den spezifischen Aspekten detailliert ausgeführt werden:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Vergleichstherapie<ol style="list-style-type: none"><li>1.1 Add-on Therapie zu Metformin</li><li>1.2 Intensivierte konventionelle Insulin-Therapie</li></ol></li><li>2. Spezifische Aspekte bei der Bewertung indirekter Vergleiche<ol style="list-style-type: none"><li>2.1 Erstattungsfähigkeit kein Ausschlussgrund für Brückenkomparator</li><li>2.2 Nutzung der „best available evidence“ – Titrierung von Sulfonylharnstoff (SU)</li></ol></li><li>3. Kostenberechnung</li></ol> <p>Anmerkung: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.5.	<p><b>1. Vergleichstherapie</b></p> <p>1.1 Add-on Therapie zu Metformin („Fragestellung 1“)</p> <p>IQWiG-Argumentation: <i>„Die Patienten mit Sulfonylharnstoff-Kontraindikationen oder -Unverträglichkeit werden als nicht relevante Teilpopulation im Anwendungsgebiet angesehen.“</i></p> <p>Position von AZ/BMS: Wie in Modul 3 des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU) dargelegt, bestehen <b>Kontraindikationen</b> gegen Sulfonylharnstoffe. Die Fachinformation von Glimepirid beispielsweise führt unter „4.3 Gegenanzeigen“ u.a. „schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen“ auf. (Ratiopharm GmbH, 2012 [10]) In solchen Fällen ist gemäß Fachinformation eine Insulintherapie erforderlich: „Bei schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist ein Wechsel zur Behandlung mit Insulin erforderlich.“ Eine entsprechende Gruppe „1b“ wird vom pU korrekter Weise eingeführt. Es sind jedoch nur</p>	Siehe Ausführungen Seite 60 ff.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wenige Gegenanzeigen für Sulfonylharnstoffe explizit als solche in der Fachinformation festgelegt.</p> <p>Unseres Erachtens bedeutet allerdings eine „Nichteignung“ einer Sulfonylharnstoff-Therapie nicht die ausschließliche Berücksichtigung der Gegenanzeigen einer Substanz, sondern schließt ebenfalls die Aspekte der <b>Unverträglichkeit</b> und <b>Vorsichtsmaßnahmen</b> bei besonderen Patientengruppen ein. So führt die Fachinformation unter 4.4 diese Faktoren unter <b>besondere Warnhinweise</b> und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung auf.</p> <p>Darüber hinaus berücksichtigt eine Ableitung einer für eine SU Therapie nicht geeigneten Patientenpopulation ausschließlich aus den Zulassungsdaten nicht alle relevanten Aspekte. Es ist zu beachten, dass in der alltäglichen Patientenversorgung weitere Faktoren, wie z.B. die Lebenssituation des Patienten oder die Patientenpräferenz eine wichtige Rolle spielen. Die Erfahrungen aus dem klinischen Praxisalltag sollten hier mitberücksichtigt werden.</p> <p>Als häufige unerwünschte Wirkungen werden für Sulfonylharnstoffe Hypoglykämien und Gewichtszunahmen aufgeführt [z.B. Fachinformation Glibenclamid (Ratiopharm GmbH, 2010 [9])]. Die Vermeidung von Symptomen der Erkrankung einschließlich der Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere Hypoglykämien) ist eines der durch die AKdÄ definierten Therapieziele für Typ-2-Diabetes. Ein Einsatz von Sulfonylharnstoffen in nicht geeigneten Patientengruppen kann trotz</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des bestimmungsgemäßen Einsatzes risikoreich sein. Gerade vor dem Hintergrund der Gefahr einer raschen Verschlechterung der Nierenfunktion, z.B. im Rahmen von Dehydrierung, etc., zeigen sich bei älteren Menschen im klinischen Alltag häufiger protrahiert verlaufende Hypoglykämien unter Sulfonylharnstofftherapie. Ein weiteres Problem ist, dass die Wahrnehmung einer Hypoglykämie und ihrer Warnsymptome nicht selten eingeschränkt ist, gleichzeitig aber das Hypoglykämierisiko bei Vorliegen multipler Risikofaktoren wie Komorbiditäten und Co-Medikation sowie schlechterem Diabetes-Selbstmanagement erhöht ist (Lecomte, 2005 [5]).</p> <p>Hypoglykämien unter Therapie mit Sulfonylharnstoffen können auch ungünstige kardiovaskuläre Auswirkungen haben. Die Studien ACCORD, ADVANCE und VADT haben gezeigt, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die schwere Hypoglykämien erleiden, neben der akuten Bewusstseinsstörung und dem damit verbundenen erhöhten Risiko einer erhöhten Gesamtmortalität auch eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität aufweisen (Bonds et al., 2010 [1], Skyler et al., 2009 [21], Zoungas et al., 2010 [22]). So konnte gezeigt werden, dass es während einer akuten Hypoglykämie zu Veränderungen im EKG kommt. Es wurden sowohl ischämische Veränderungen wie auch eine arrhythmogene Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet (Kubiak et al., 2010 [4], Lindstrom et al., 1992 [6], Marques et al., 1997 [8]). Zusammengenommen erscheint es deshalb angeraten, gerade bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wie auch bereits bekannter kardiovas-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kulärer Erkrankung den Einsatz von SUs kritisch zu erwägen (Singh et al., 2013 [20], Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) et al., 2009 [2]).</p> <p>Darüber hinaus spielen bei der Anwendung von Sulfonylharnstoffen in der Praxis auch Unverträglichkeiten eine Rolle, die das Institut in der Dossierbewertung nicht berücksichtigt. Diese sind insbesondere bei den oben aufgeführten Patientenpopulationen von Relevanz. Die Patientengruppe, bei der Sulfonylharnstoffe nicht eingesetzt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, lässt sich eindeutig definieren. Bei dieser Patientengruppe handelt es sich um Patienten mit einem Typ-2-Diabetes, die sich für eine Behandlung mit Metformin nicht eignen (restriktive Monotherapie) oder die Metformin schon erhalten, aber gleichzeitig eine hohe Vulnerabilität für Hypoglykämien aufweisen (unregelmäßige Nahrungsaufnahme, häufige Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoffen, unregelmäßige körperliche Belastung). Hierzu gehören auch Patienten, bei denen aus sozialmedizinischen Gründen Hypoglykämien absolut vermieden werden müssen, da eine Selbst- bzw. Fremdgefährdung nicht ausgeschlossen werden kann (Pilot, Dienst an der Waffe, Feuerwehrmann, Ärzte, Alten-, Kranken- und Kinderkrankenpfleger, LKW-Fahrer, Busfahrer, Schwermaschinenbediener, Dachdecker, Schornsteinfeger, Schichtarbeiter). Darüber hinaus sind diese Patienten charakterisiert durch die Tatsache, dass eine Gewichtszunahme (wie unter Sulfonylharnstoffen und Insulintherapie regelhaft zu beobachten) aufgrund von Begleiterkrankungen (Herz-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>insuffizienz, bewegungsapparatbezogene Erkrankungen) weitergehende negative Auswirkungen haben würde, zusätzlich zur erwarteten Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage durch die Gewichtszunahme. Für diese Patienten ist der Einsatz eines Sulfonylharnstoffs medizinisch nicht sinnvoll, aber auch der Einsatz von Insulin (noch) nicht angezeigt. Die Tatsache, dass man die beschriebene Population in Bezug auf ihre Größe nicht exakt beschreiben kann, reicht nicht aus, die Existenz dieser Gruppe als nicht relevant zu bezeichnen. Eine Annäherung an die Größe dieser Zielpopulation lässt sich aus den Verschreibungszahlen ableiten. Diese Daten zeigen z.B. in der Monotherapie, dass ca. 40% der Patienten mit einem Typ 2 Diabetes, die kein Metformin erhalten, auch nicht mit einem Sulfonylharnstoff behandelt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Patientenpopulationen, für die ein Sulfonylharnstoff als Therapieoption nicht geeignet ist, sind im Bewertungsverfahren anzuerkennen. Für diese Patienten eignet sich, der Fachinformation von Glimepirid folgend, beispielsweise Insulin als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5	<p>1.2 Intensivierte konventionelle Insulin-Therapie</p> <p>IQWiG-Argumentation: <i>„... beschränkt sich der pU auf einen Teil der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (nur Humaninsulin [NPH] bzw. nur intensivierte konventionelle Insulin-Therapie jeweils anstelle von Humaninsulin“</i></p> <p>Position von AZ/BMS: Die Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin wird gemäß Fachinformation (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2013 [16]) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 angewandt, deren Blutzucker mit Basalinsulin ggf. plus Metformin (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend gesenkt werden kann. Entsprechend ist die Argumentation des pU valide und relevant, dass als Vergleichstherapie aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebietes eine Therapie mit Basalinsulin ggf plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie <u>nicht</u> eingesetzt werden kann. Schließlich ist die nicht ausreichende Einstellung unter Basalinsulin ggf. plus Metformin gemäß Anwendungsgebiet (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2013 [16]) genau der Grund, um Lixisenatid bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie einzuset-</p>	Siehe Ausführungen Seite 92 ff.

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zen. In Anlehnung an die evidenzbasierte Therapieleitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) et al., 2009 [2]) ist stattdessen in dieser späteren Therapie- stufe eine intensiviertere konventionelle Therapie (ICT) mit Humanin- sulin, bestehend aus einem Basal- und einem Bolusinsulin anzu- nehmen:</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p style="text-align: center;"><small>Evidenzbasierte Leitlinie der DDG Update vom Oktober 2009</small></p> <p style="text-align: center;"><b>Fluss-Diagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Abbildung 1: Flussdiagramm (Quelle (Deutsche Diabetes Gesellschaft</b></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>(DDG) et al., 2009 [2]), relevante Therapie mit Insulin hervorgehoben)</b></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die intensivierte konventionelle Therapie (ICT) mit Humaninsulin ist sowohl für den Nachweis des Zusatznutzens als auch der Kosten als Konkretisierung der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie („Humaninsulin, ggf. in Kombination mit Metformin“) anzuerkennen.</p>	
S. 26	<p><b>2. Spezifische Aspekte bei der Bewertung indirekter Vergleiche</b></p> <p>2.1 Erstattungsfähigkeit kein Ausschlussgrund für Brückenkomparator</p> <p>IQWiG-Argumentation:</p> <p><i>„Die Glitazone unterliegen zudem aufgrund der Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses durch den G-BA einem Verordnungsauusschluss [16]. Die Studie eignet sich folglich nicht für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin ggf. plus Metformin).“</i></p>	<p>Für den Vergleich von Lixisenatid in Kombination mit einem Basalinsulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie lagen keine direkt vergleichenden Studien vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über die Verkettung von zwei Brückenkomparatoren (Basalinsulin plus orale Antidiabetika bzw. Premix-Insulin plus orale Antidiabetika) durchgeführt. Hierzu wurden insgesamt fünf Studien vorgelegt. Auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels wurde die Studie GetGoal-L eingeschlossen, für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Studien Robbins 2007, Ligthelm 2011, Rosenstock 2008 sowie Fritsche 2010.</p> <p>Der G-BA erachtet die vorgelegten Studien und somit den indirek-</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position von AZ/BMS:</p> <p>Ein formaler Ausschluss einer Studie zur Durchführung eines indirekten Vergleiches aufgrund einer Erstattungssituation erschließt sich uns nicht.</p> <p>Der Brückenkomparator selbst dient lediglich zum (adjustierten) <u>Vergleich</u> von zwei aktiven Komparatoren. Auf das <u>Ergebnis</u> dieses Vergleiches hat das Niveau der Wirksamkeit, der Verträglichkeit und des Nutzens des Brückenkomparators selbst keinen Einfluss. Darüber hinaus käme es hierdurch zu unterschiedlicher Evidenz hinsichtlich eines Zusatznutzens im Vergleich zu derselben Vergleichstherapie, je nachdem in welcher Erstattungssituation (z.B. zu unterschiedlichen Zeitpunkten) man sich im jeweiligen Land befindet. Dadurch erfolgt eine Verzerrung der Evidenz, die nicht im Sinne der Prinzipien der evidenzbasierten Medizin sein kann: die Evidenzlage und letztlich der Zusatznutzen kann schwerlich von der Erstattungssituation eines (zufälligen) Brückenkomparators abhängen. Während die Forderung nach gültiger Zulassung und Erstattungsfähigkeit <u>für die Vergleichstherapie</u> zum jeweiligen Bewertungszeitpunkt nachvollziehbar ist, bedeutet die Forderung des IQWiG nach Zulassung (und zulassungskonformem Einsatz) <u>eines Brückenkomparators</u> de facto einen Ausschluss von Evidenz, der zu einem Bias führen kann. Der Effekt eines entsprechenden Ausschlusses von Evidenz sollte deshalb zumindest in einer Sensitivitätsanalyse dargestellt werden.</p>	<p>ten Vergleich jedoch als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. In der Studie von Ligthelm 2011 war eine zusätzliche Anwendung von Insulinsekretagoga (Sulfonylharnstoffen oder Gliniden) und Glitazonen möglich. Dies entspricht jedoch nicht der Vergleichstherapie in der Studie GetGoal-L, in der lediglich die Anwendung von Basalinsulin und ggf. Metformin (sowie Placebo) erfolgte. Die Intervention Basalinsulin + Metformin +Sulfonylharnstoffe /Glinide + ggf. Glitazone der Studie Ligthelm 2011 ist somit nicht als Brückenkomparator geeignet. In der Studie Rosenstock 2008 entspricht die Intervention (Insulin Glargin + Insulin lispro + ggf. Metformin + ggf. Glitazone) durch den zusätzlichen Einsatz von Glitazonen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch die Vergleichstherapie (Premix-Insulin + ggf. Metformin + ggf. Glitazone) in der Studie Rosenstock 2008 entspricht durch die zusätzliche Gabe von Glitazonen nicht dem Brückenkomparator 2 der Studie Robbins 2007 (Premix-Insulin + Metformin).</p> <p>Es ist unklar, ob bzw. welche Wechselwirkungen die zusätzliche Gabe der Insulinsekretagoga und Glitazone mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hervorrufen und in welchem Ausmaß diese zusätzliche Gabe einen Einfluss auf den therapeutischen Effekt der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass ein Behandlungseffekt der Glitazone zusätzlich zur Intervention Humaninslin ggf. plus Metformin zum Tragen</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusätzlich sei angemerkt, dass in anderen Fällen IQWiG und G-BA Placebo als Brückenkomparator anerkannt haben, obwohl es sich bei Placebo ja auch um keine erstattungsfähige Arzneimitteltherapie handelt und keine arzneimittelrechtliche Zulassung für Diabetes mellitus vorliegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die jeweilige nationale Erstattung (hier: Verordnungsaußchluss der Glitazone in Deutschland) darf nicht zum Ausschluss von Evidenz führen. Die entsprechende Studie (Rosenstock 2008) darf aus diesem Grund nicht ausgeschlossen werden. Mindestens jedoch sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse darzustellen.</p>	<p>kommt, ist es mit diesem Vergleich nicht möglich, den Effekt von Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin ggf. plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ggf. plus Metformin abzuschätzen. Diese Studien eignen sich somit nicht für einen indirekten Vergleich von Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin und ggf. Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>
S. 15	<p>2.2 Nutzung der „best available evidence“ – Titrierung von SU</p> <p>IQWiG-Argumentation:</p> <p><i>„Folglich entsprachen in beiden Studien weder die Startdosierung noch das in der Studie verwendete Titrationsschema den Zulassungsvoraussetzungen der jeweiligen Sulfonylharnstoffe. Diese Studien erlauben somit keine Aussagen im Vergleich zur zulassungskonform angewendeten</i></p>	<p>Bei den Studien Derosa 2010 und Derosa 2011 handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, einfach verblindete Studien mit einer Studiendauer von je 12 Monaten, an der ausschließlich Patienten mit einem BMI &gt; 25 kg/m<sup>2</sup> und &lt; 30 kg/m<sup>2</sup> teilgenommen haben, bei denen trotz Metformin-Behandlung in einer mittleren Dosierung von 1000</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>zweckmäßigen Vergleichstherapie.“</i></p> <p>Position von AZ/BMS:</p> <p>Es ist korrekt, dass gemäß Fachinformation eine Auftitration unter Berücksichtigung der Stoffwechsellage erfolgen soll. So wird beispielsweise für Glibenclamid Ratiopharm eine Dosis von 1,75 bis 3,5 mg täglich („sollte einschleichend eingeleitet werden“), bis maximal 10,5 mg in der Fachinformation empfohlen. (Ratiopharm GmbH, 2010 [9]) Bei Glimepirid wird in der Fachinformation eine Anfangsdosis von 1 mg empfohlen, die dann schrittweise, in Intervallen von „etwa 1-2 Wochen“ auf „2,3 oder 4 mg“ pro Tag erhöht werden. (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2013 [15])</p> <p>Das vom IQWiG kritisierte, in den Studien verwendete relativ starre Titrationsschema entspricht damit nicht vollständig dem in der Fachinformation empfohlenen Schema. Die Formulierungen der Fachinformationen bringen jedoch auch und gerade die bestehende Flexibilität bei der Dosierung zum Ausdruck, beispielsweise durch die Formulierung „sollte“. Somit ergibt sich durch die gewählten Schemata nicht zwangsläufig ein Widerspruch zur deutschen Fachinformation.</p> <p>Hinzu kommt, dass die eingesetzte Maximaldosierung zulassungs-</p>	<p>- 2000 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Ausgangswert &gt; 8,0 %. In den Studien wurde eine Therapie von Exenatide in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination aus Glimepirid mit Metformin (Studie Derosa 2011) bzw. Glibenclamid mit Metformin (Studie Derosa 2010) untersucht.</p> <p>Diese Studien sind jedoch nicht für einen indirekten Vergleich geeignet, da die Dosierung der Sulfonylharnstoffe nicht zulassungskonform erfolgte. In der Studie Derosa 2011 betrug die initiale Glimepirid-Dosierung 3-mal täglich 1 mg, nach 4 Wochen erfolgte eine Dosiserhöhung auf die Erhaltungsdosis von 3-mal täglich 2 mg. In der Studie Derosa 2010 lag die initiale Glibenclamid-Dosis bei 3-mal täglich 2,5 mg für vier Wochen, die Erhaltungsdosis betrug 5 mg 3-mal täglich.</p> <p>Diese Titrationen erfolgten unabhängig vom jeweils gemessenen Blutzuckerwert und ohne Berücksichtigung eines individuellen Hypoglykämierisikos. Alle Patienten wurden mit der maximal zugelassenen Dosierung von 6 mg/Tag Glimepirid bzw. 15 mg Glibenclamid/Tag behandelt.</p> <p>Gemäß Fachinformation soll die Sulfonylharnstoff-Therapie jedoch einschleichend und mit einer niedrigen Dosierung erfolgen. Eine weitere Dosiserhöhung soll in Abhängigkeit von der diabetischen Stoffwechsellage schrittweise auf die therapeutisch erforderliche Dosis erfolgen.</p> <p>Somit entsprachen in den Studien Derosa 2011 und Derosa 2010 weder die initale Dosierung noch die Titration der Zulassung von Glimepi-</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>konform ist, wie das IQWiG auch feststellt. Erfolgt dennoch ein Ausschluss der beiden Studien nur aufgrund des Zeitverlaufs der Titration/Titrationsschema so würde verfügbare Evidenz ausgeschlossen. Dieses Vorgehen kann zu einer Verzerrung der Bewertung durch vorhandene aber nicht berücksichtigte Daten führen, wobei die Ergebnissicherheit bei einem mit den Studien durchgeführten indirekten Vergleich ohnehin eingeschränkt ist. Für einen vom IQWiG vorgeschlagenen vollständigen Evidenzausschluss erscheint uns ein Abweichen von einer „sollte“-Empfehlung der Fachinformation als nicht ausreichend.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Sinne der best-verfügbaren Evidenz sollten Studien nicht ausgeschlossen werden, nur weil im Zeitverlauf nicht vollständig einer <u>Empfehlung</u> zur Titration gefolgt wird. Die betreffenden Studien Derosa 2010 und Derosa 2011 sind daher zu berücksichtigen.</p>	<p>rid bzw. Glibenclamid. Darüber hinaus erscheint fraglich, ob tatsächlich für alle Patienten die maximale Sulfonylharnstoff-Dosierung erforderlich war, oder eine niedrigere Dosierung ausreichend gewesen wäre. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die intensive antidiabetische Therapie, wie sie in diesen Studien für die Sulfonylharnstoffe erfolgte, zu einer Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten der Sulfonylharnstoffe führt, wohingegen für Lixisenatid eine gegenüber der Fachinformation schonendere Aufdosierung erfolgte.</p>
S. 60	<p><b>3. Kostenberechnung</b></p> <p>IQWiG-Argumentation:</p> <p><i>„Für Insulin sollen laut pU zusätzlich Kosten für Blutzucker-teststreifen, Messgerät, Lanzette, Stechhilfe und Einmalnadeln anfallen. Dem kann das Institut nicht folgen, da die</i></p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 157.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Fach- und Gebrauchsinformation dies bei Insulininjektion nicht regelhaft vorsieht.“</i></p> <p>Position von AZ/BMS: Dieses Vorgehen des IQWiG zur Relevanz und zum Einschluss von Kostendaten steht im Widerspruch zu den Vorgaben des § 4 Abs. 8 AM-NutzenV für die Berücksichtigung der maßgeblichen Kosten. Dieser lautet wie folgt:</p> <p><i>„Der pharmazeutische Unternehmer hat die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten anzugeben. Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie anzugeben. Maßgeblich sind die direkten Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum. Bestehen bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind die damit verbundenen Kostenunterschiede für die Feststellung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen.“</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der G-BA hat diese Vorgaben wortgleich in § 9 Abs. 7 Satz 4 5. Kap. seiner Verfahrensordnung übernommen. Für die Frühe Nutzenbewertung konkretisieren sowohl die AM-NutzenV als auch die VerfO-G-BA den Begriff der Arzneimittelkosten damit ausdrücklich als „direkte Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum“. Maßgeblich sind hierbei die „den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten“. Notwendige Verordnungen sonstiger Leistungen sind dabei zu berücksichtigen, wenn diese im Regelfall bei Anwendung des Arzneimittels entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen entstehen.</p> <p>Die wortgetreue Auslegung dieser Vorgaben zeigt, dass die Kosten für Einmalnadeln zur Insulin-Applikation sowie die Kosten für Teststreifen und Lanzetten zur Blutzuckermessung für die Feststellung der Kosten für Insulin zu berücksichtigen sind. Hierbei handelt es sich um Kosten für notwendige Verordnungen sonstiger Leistungen die bei Anwendung von Insulin <b>regelmäßig</b> entstehen. Diese Regelung fordert nicht, wie das IQWiG zu Unrecht annimmt, dass sich die Kostenunterschiede aus der Fachinformation selbst ergeben müssen, sondern, dass „bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation“ entstehende Kostenunterschiede zu berücksichtigen sind. Wird Insulin entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen angewendet, entstehen zusätzliche Kosten für Einmalnadeln zur Insulin-Applikation sowie Kosten für Teststreifen und Lanzetten zur Blutzuckermessung.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch die teleologische Auslegung spricht für die Berücksichtigung dieser zusätzlichen Applikations- und Blutzuckertestkosten im Rahmen der Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen der Insulintherapie. Augenscheinlich bezweckt die Regelung, sämtliche Kostenunterschiede, die für die Gesetzliche Krankenversicherung regelhaft mit der Anwendung der Arzneimitteltherapien verbunden sind, abzubilden. Dahinter steht der Gedanke einen genauen Kostenvergleich zu ermöglichen, welcher auch die unmittelbaren Begleitkosten der Therapien berücksichtigt, um die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu bemessen. Auch die Rechtsprechung hat hierzu jüngst noch einmal ein umfassendes Verständnis der Kosten einer Arzneimitteltherapie angemahnt, weil das Ziel der Einsparung von Arzneimittelkosten kein Selbstzweck an sich sei, sondern Teil des übergeordneten Zieles, die Gesamtkosten der Gesetzlichen Krankenversicherung möglichst niedrig zu halten.(LSG Berlin-Brandenburg [7])</p> <p>Die Vorgaben des § 4 Abs. 8 AM-NutzenV sind in ihrem Wortlaut umzusetzen und nicht dahingehend einzuschränken, dass selektiv nur solche Kosten Berücksichtigung finden, die die Fach- und Gebrauchsinformationen bei Insulin explizit vorsehen. So kommt das Institut zu dem sachfremden Ergebnis, dass Kosten für die zur Insulin-Applikation zwingend notwendige Einmalnadel sowie für die bei der Insulintherapie notwendige Blutzuckermessung nicht zu be-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rücksichtigen seien, ohne die eine Insulintherapie aber gar nicht durchgeführt werden kann. Dieses Vorgehen führt zu einem Missverhältnis in der Abbildung der den Krankenkassen bei der Insulintherapie tatsächlich entstehenden Kosten.</p> <p>Selbst wenn man aber unter Übergehung des Wortlautes und des Zwecks des § 4 Abs. 8 AM-NutzenV, für die Bemessung der Jahrestherapiekosten nur solche Kosten für die Insulintherapie berücksichtigte, die sich aus der Fachinformation selbst ergeben, steht die Bewertung des IQWiG im Widerspruch zu dem Inhalt der Fach- und Gebrauchsinformationen der im Markt befindlichen Insuline. Anders als es das Institut feststellt, weisen diese für die Insulininjektion sehr wohl auf die Einmalverwendung der Nadeln hin und setzen die Möglichkeit voraus, dass der Patient seinen Blutzucker messen kann. So wird in allen Fach- und Gebrauchsinformationen zu Insulin auf einen einmaligen Gebrauch der Nadeln verwiesen: Bei Injektionslösungen wird der Einmalgebrauch aufgrund der Möglichkeit, lang- und kurzwirksames Insulin in eine Injektion aufzuziehen und gemeinsam zu applizieren, nur umschrieben [Fach- und Gebrauchsinformation Insuman® Basal 40 I.E., (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012 [12])].</p> <p>Bei Patronen wird auf den Pen-Hersteller verwiesen, der einen einmaligen Gebrauch der Nadeln angibt. Darin heißt es explizit</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012 [13]):</p> <p><i>„Der Pen muss entsprechend den Empfehlungen des jeweiligen Pen-Herstellers verwendet werden“</i></p> <p>In den Gebrauchsanweisungen der Pens heißt es sodann (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2010 [11], Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2013 [18], Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, ohne Jahr [19]):</p> <p><i>„Verwenden Sie vor jedem Gebrauch eine neue Nadel“</i></p> <p>Bei Pens wird eine neue, sterile Nadel in den Fach- und Gebrauchsinformationen explizit erwähnt (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012 [14]):</p> <p><i>„Injektionsnadeln sind nicht in der Packung enthalten“, „für jede Injektion muss eine neue sterile Nadel verwendet werden“</i></p> <p><i>bzw.</i></p> <p><i>„Verwenden Sie für jede Injektion eine neue sterile Nadel“</i></p> <p>Auch die Möglichkeit der Blutzuckermessung wird in den Gebrauchsinformationen vorausgesetzt (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2013 [17]):</p> <p><i>„Für die Gesundheit Ihres Kindes ist es wichtig, dass Ihre Blut-</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>zuckerwerte besonders sorgfältig überwacht und Unterzuckerungen (Hypoglykämien) vermieden werden.“</i></p> <p><i>„Entsprechend Ihrer Lebensweise und den Ergebnissen der Blutzuckerbestimmungen wird Ihr Arzt [...] ihnen sagen, wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel kontrollieren [...] müssen“</i></p> <p><i>„Kontrollieren Sie häufig Ihren Blutzucker. Grundsätzlich müssen Sie zur Vermeidung einer Unterzuckerung mehr essen und Ihren Blutzucker überwachen.“</i></p> <p><i>„Bestimmen Sie Ihren Blutzucker und untersuchen Sie Ihren Urin auf Ketonkörper, sobald eines der oben genannten Zeichen auftritt.“</i></p> <p><i>„Erforderlichenfalls können Ihnen häufigere Blutzuckerkontrollen helfen, leichte Unterzuckerungen zu entdecken, die Sie sonst übersehen hätten. [...] Es ist ratsam, möglichst gleich nach der Einnahme von Zucker den Blutzucker zu bestimmen, um sich zu vergewissern, dass wirklich eine Hypoglykämie vorliegt.“</i></p> <p>Der G-BA hat im Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Linagliptin bereits Kosten von Blutzuckerteststreifen berücksichtigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013 [3]). Anzumerken ist hierbei allerdings, dass nicht das kostengünstigste Produkt, son-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (im Folgenden mit AZ/BMS bezeichnet)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dem der mit der Gesetzlichen Krankenversicherung vereinbarte erstattete Betrag Grundlage der Kostenberechnung sein sollte. Darüber hinaus fehlen noch Kosten für Einmalnadeln zur Insulin-Applikation sowie für Lanzetten zur Blutentnahme für die Blutzuckermessung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>Bei der Insulingabe sind die durch die regelhafte Anwendung von Injektionsnadeln entstehenden Kosten zu berücksichtigen.</p> <p>Neben den Kosten der Teststreifen für die Blutzuckerselbstmessung sind auch die Kosten der Lanzetten für die Blutentnahme einzubeziehen.</p> <p>Bei Kostenberechnungen für Hilfsmittel darf analog zu den Kosten für Arzneimittel nicht nur das günstigste Produkt zugrunde gelegt werden, sondern es muss der vereinbarte Erstattungsbetrag angerechnet werden.</p>	

## Literaturverzeichnis

- [1] BONDS, D. E., MILLER, M. E., BERGENSTAL, R. M., BUSE, J. B., BYINGTON, R. P., CUTLER, J. A., DUDL, R. J., ISMAIL-BEIGI, F., KIMEL, A. R., HOOGWERF, B., HOROWITZ, K. R., SAVAGE, P. J., SEAQUIST, E. R., SIMMONS, D. L., SIVITZ, W. I., SPERIL-HILLEN, J. M. & SWEENEY, M. E. 2010. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*, 340, b4909.
- [2] DEUTSCHE DIABETES GESELLSCHAFT (DDG), MATTHAEI, S., BIERWIRTH, R., FRITSCHKE, A., GALLWITZ, B., HARING, H. U., JOOST, H. G., KELLERER, M., KLOOS, C., KUNT, T., NAUCK, M., SCHERNTHANER, G., SIEGEL, E. & THIENEL, F. 2009. Medical antihyperglycaemic treatment of type 2 diabetes mellitus: update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 117, 522-57.
- [3] GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2013. *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 21.02.2013*. [Online]. [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1654/2013-02-21\\_AM-RL-XII\\_Linagliptin\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1654/2013-02-21_AM-RL-XII_Linagliptin_BAnz.pdf). [Accessed 25.06.2013].
- [4] KUBIAK, T., WITTIG, A., KOLL, C., MRAZ, B., GUSTAV, J., HERRMANN, U., WEBER, H. & KERNER, W. 2010. Continuous glucose monitoring reveals associations of glucose levels with QT interval length. *Diabetes Technol Ther*, 12, 283-6.
- [5] LECOMTE, P. 2005. Diabetes in the elderly: considerations for clinical practice. *Diabetes Metab*, 31 Spec No 2, 5S105-5S111.
- [6] LINDSTROM, T., JORFELDT, L., TEGLER, L. & ARNQVIST, H. J. 1992. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 9, 536-41.
- [7] LSG BERLIN-BRANDENBURG 2011. AZ L 1 KR 184/11 ER, juris Rn. 256.
- [8] MARQUES, J. L., GEORGE, E., PEACEY, S. R., HARRIS, N. D., MACDONALD, I. A., COCHRANE, T. & HELLER, S. R. 1997. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabet Med*, 14, 648-54.
- [9] RATIOPHARM GMBH. 2010. *Fachinformation Glib-ratiopharm® S Tabletten* [Online]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Accessed 25.06.2013].
- [10] RATIOPHARM GMBH. 2012. *Fachinformation Glimpirid-ratiopharm 1mg/2mg/3mg Tabletten* [Online]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Accessed 25.06.2013].
- [11] SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. 2010. *Kurzbedienungsanleitung ClikStar® (deutsch)* [Online]. <http://www.diabetologieportal.de/Patienten-und-Interessierte/Service-Center/Pen-Anleitungen-zum-Download.htm?ID=50>. [Accessed 25.06.2013].
- [12] SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. 2012. *Fachinformation Insuman® Basal 40 I.E.* [Online]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Accessed 25.06.2013].
- [13] SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. 2012. *Fachinformation Insuman® Basal 100 I.E./ml in einer Patrone* [Online]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Accessed 25.06.2013].
- [14] SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. 2012. *Fachinformation Insuman® Basal SoloStar® 100 I.E./ml Injektionssuspension in einem Fertigen* [Online]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Accessed 25.06.2013].

- [15] SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. 2013. *Fachinformation Amaryl® Tabletten* [Online]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Accessed 25.06.2013].
- [16] SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. 2013. *Fachinformation Lixisenatid* [Online]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Accessed 25.06.2013].
- [17] SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. 2013. *Gebrauchsinformation Insuman®* [Online]. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000201/WC500033784.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000201/WC500033784.pdf). [Accessed 25.06.2013].
- [18] SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. 2013. *Kurzbedienungsanleitung TactiPen® (deutsch)* [Online]. <http://www.diabetologieportal.de/Patienten-und-Interessierte/Service-Center/Pen-Anleitungen-zum-Download.htm?ID=50>. [Accessed 25.06.2013].
- [19] SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. ohne Jahr. *Kurzbedienungsanleitung SoloStar® (deutsch)* [Online]. <http://www.diabetologieportal.de/Patienten-und-Interessierte/Service-Center/Pen-Anleitungen-zum-Download.htm?ID=50>. [Accessed 25.06.2013].
- [20] SINGH, S., BHAT, J. & WANG, P. H. 2013. Cardiovascular effects of anti-diabetic medications in type 2 diabetes mellitus. *Curr Cardiol Rep*, 15, 327.
- [21] SKYLER, J. S., BERGENSTAL, R., BONOW, R. O., BUSE, J., DEEDWANIA, P., GALE, E. A., HOWARD, B. V., KIRKMAN, M. S., KOSIBOROD, M., REAVEN, P., SHERWIN, R. S., AMERICAN DIABETES, A., AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, F. & AMERICAN HEART, A. 2009. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*, 53, 298-304.
- [22] ZOUNGAS, S., PATEL, A., CHALMERS, J., DE GALAN, B. E., LI, Q., BILLOT, L., WOODWARD, M., NINOMIYA, T., NEAL, B., MACMAHON, S., GROBBEE, D. E., KENGNE, A. P., MARRE, M., HELLER, S. & GROUP, A. C. 2010. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*, 363, 1410-8.

## 5.7 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	05.04.2013
Stellungnahme zu	Lixisenatid (Lyxumia®)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 17. Juni 2013 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Lixisenatid (Lyxumia®).</p> <p>Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Lyxumia® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. Metformin + Humaninsulin (bzw. Humaninsulin alleine) gibt.</p> <p>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (im nachfolgenden BI genannt) nimmt hiermit Stellung zur Bewertung des Zusatznutzens durch das IQWiG zu Lixisenatid (Lyxumia®). BI erwartet die Zulassung für den SGLT-2 Inhibitor Empagliflozin in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 im kommenden Jahr. Am 29.05.2013 hat ein Beratungsgespräch beim G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stattgefunden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Indirekte Vergleiche</b></p> <p>In seinem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund eines Mangels an direkten Vergleichsstudien gegenüber der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) verschiedene adjustierte indirekte Vergleiche angeführt. Diese wurden jedoch allesamt aufgrund verschiedener Aspekte wie z.B. unterschiedlicher Patientenpopulationen, abweichender Therapieziele und uneinheitlicher Brückenkomparatoren abgelehnt.</p> <p>Hieraus ergibt sich die grundsätzliche Frage, wie im Rahmen der frühen Nutzenbewertung mit Wirkstoffen verfahren wird, deren Zulassungsstudien weit vor der Implementierung des AMNOG initiiert worden sind. Aus Sicht von BI bedarf es hier einer Übergangsregelung, da es ansonsten zu einer systematischen Benachteiligung kommt, wenn entsprechende direkte Vergleichsstudien nicht vorliegen und indirekte Vergleiche auf Grund eines Mangels an vergleichbaren Studien bzw. aufgrund methodischer Aspekte allesamt abgelehnt werden. Den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin folgend, muss die bestverfügbare Evidenz berücksichtigt werden, weil ansonsten das Verfahren der Intention des Gesetzgebers –</p>	Siehe Ausführungen Seite 65 ff, S. 105 ff.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nämlich bei fehlender direkter Evidenz den pragmatischen Ausweg über indirekte Vergleiche zu suchen – zuwiderläuft.	

## 5.8 Stellungnahme der Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Datum	8. Juli 2013
Stellungnahme zu	Lixisenatid
Stellungnahme von	Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

### **DDG-Stellungnahme zum IQWiG Bericht zur Nutzenbewertung von Lixisenatid**

Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung von Lixisenatid aus rein formalen Gründen zu dem Ergebnis, dass es für Lixisenatid in den Indikationen Lixisenatid plus Metformin, Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff, in der Dreifachkombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff, sowie in der Indikation Lixisenatid plus Basalinsulin "keinen Beleg für einen Zusatznutzen" gibt, da "der Hersteller keine geeigneten Daten vorlegt" (1).

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) teilt diese Einschätzung nicht und kritisiert die methodische Vorgehensweise des IQWiG, insbesondere die fehlende wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der vorliegenden Evidenz- und Studienlage zu Lixisenatid.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung von Lixisenatid aus rein formalen Gründen zu dem Ergebnis, dass es für Lixisenatid in den Indikationen Lixisenatid plus Metformin, Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff, in der Dreifachkombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff, sowie in der Indikation Lixisenatid plus Basalinsulin "keinen Beleg für einen Zusatznutzen" gibt, da "der Hersteller keine geeigneten Daten vorlegt" (1).</p> <p>Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) teilt diese Einschätzung nicht und kritisiert die methodische Vorgehensweise des IQWiG, insbesondere die fehlende wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der vorliegenden Evidenz- und Studienlage zu Lixisenatid.</p>	
<p>Aus Sicht der DDG gibt es keinen Zweifel am Zusatznutzen des GLP-1 Rezeptoragonisten Lixisenatid zur Erreichung des individuellen Therapieziels unter Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere Hypoglykämien und Gewichtszunahme, gegenüber Sulfonylharnstoffen oder einer Insulintherapie. Die GLP-1 Rezeptoragonisten haben darüber hinaus als Substanzklasse in zahlreichen klinischen Studien ihre Vorteile gerade gegenüber Sulfonylharnstoffen bezüglich besserer Glykämiekontrolle bei gleichzeitig signifikant niedrigerem Hypoglykämierisiko und einer Abnahme des Körpergewichts gezeigt (2-13). Aus diesem Grund wurden die GLP-1 Rezeptoragonisten im gemeinsamen Positionspapier der amerikanischen und europäischen Diabetesgesellschaften ADA und EASD sowie in zahlreichen nationalen Leitlinien als mögliche Therapieoption bei nicht ausreichender Stoffwechselkontrolle mit</p>	<p>Vor dem Hintergrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer ist eine valide Bewertung, insbesondere des Sicherheitsprofils von Lixisenatid, nicht möglich. Langzeitdaten für Lixisenatid zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten jedoch dringend erforderlich.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Metformin aufgenommen. Auch der Beginn einer Insulintherapie, der ebenfalls mit einem Hypoglykämierisiko und einer Gewichtszunahme assoziiert ist, kann durch eine Therapie mit einem GLP-1 Rezeptoragonisten im Krankheitsverlauf auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden (14-16).</p>	
<p>Das IQWiG bemängelt, dass für die oben genannten Indikationen keine direkten vergleichenden Studien gegenüber der vom GBA festgelegten jeweiligen Vergleichstherapie vorliegen. Bezüglich der hier vom IQWiG angesprochenen fehlenden Vergleichbarkeit der unterschiedlichen eingesetzten Sulfonylharnstoffe verweist die DDG auf ihre vorangegangenen Stellungnahmen zu den IQWiG Nutzenbewertungen für die Kombination Saxagliptin plus Metformin sowie auf die Nutzenbewertung von Dapagliflozin (17). Die im Dossier des Herstellers zur Nutzenbewertung aufgeführten Brückenkomparatoren lassen sehr wohl einen indirekten Vergleich der zu bewertenden Therapien zu (18-20). Die bereits verfügbaren umfangreichen Studiendaten lassen auch starke Zweifel an der ethischen Rechtfertigung weiterer vom IQWiG geforderter Studien zu, da hier Patienten durch eine Sulfonylharnstofftherapie einem zusätzlichen Risiko für z.T. gefährliche Hypoglykämien ausgesetzt wären.</p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 65ff., 105 ff.</p>
<p>Die Dreifachkombination Metformin plus Sulfonylharnstoff plus Basalinsulin wird vom IQWiG ohne weitere Begründung als medizinisch nicht sinnvoll erachtet. Diese Therapieform ist jedoch immer noch eine weitverbreitete Praxisrealität, wird durch aktuelle DMP-Programme gestützt und ist daneben auch in aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien nicht explizit ausgeschlossen.</p> <p>Auch die Einschätzung des IQWiG, dass eine Therapiealternative zu den Indikationsgebieten Dreifachtherapie oder der Kombination mit Basalinsulin auch eine Insulintherapie mit mehrfach täglichen Injektionen</p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 63 ff.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in Frage käme, lässt gängige klinische Praxis und medizinische Evidenz außer Acht, dass hierbei die Hypoglykämiegefahr signifikant höher ist, die Gewichtsentwicklung ungünstig ist (21), ein höherer Schulungsaufwand notwendig ist und daher gerade Patienten mit Barrieren zur Therapiekompetenz (z.B. bei schwerer Schulbarkeit, kognitiven Defiziten) klar benachteiligt oder sogar gefährdet sind.</p>	
<p>Insgesamt hat das IQWiG das Hypoglykämierisiko der Vergleichstherapien nicht ausreichend berücksichtigt und hierbei auch unerwähnt gelassen, dass notfallmäßige Krankenhausaufnahmen durch schwere Hypoglykämien in den letzten Jahren zugenommen haben, dies vor allem aufgrund des Einsatzes von Sulfonylharnstoffen und Insulin (22).</p>	<p>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 sowie Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. Auch für Lixisenatid liegen Langzeitdaten zum generellen Sicherheitsprofil noch nicht vor.</p> <p>Aus der retrospektiven Beobachtungsstudie (Zitat 22 der DDG) ergeben sich keine eindeutigen Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes Hypoglykämierisiko von Sulfonylharnstoffen. Zum einen ist bei retrospektiven Beobachtungsstudien grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen; zum anderen ist hier zu beachten, dass in der retrospektiven Beobachtungsstudie der mittlere HbA1c-Wert der Patienten mit 6,2 % bzw. 6,6 % deutlich unterhalb des laut Leitlinien<sup>31</sup> empfohlenen Zielkorridors von 7 % bis 8 % für ältere Patienten, wie sie hier beobachtet wurden (mittleres Alter 76, bzw. 77 Jahre), liegt. Dies führt zu einer weiteren Verzerrung der Ergebnisse. Darüber hinaus wurden Patienten untersucht, die eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie erhielten oder eine Kombinationstherapie aus</p>

<sup>31</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insulin plus Sulfonylharnstoff, was somit nicht der hier erwähnten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff) entspricht. Weitere alternative Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wurden, mit Ausnahme einer (I)CT, in der zitierten retrospektiven Studien nicht untersucht.
Das IQWiG führt eine unrealistische Kostenberechnung für eine Insulintherapie auf, welche nicht die Gesamtkosten unter Einbeziehung von Kanülen, Teststreifen, Messgerät und Lanzetten angibt. Man versucht sich dieser Realität dahingehend zu entziehen, indem man auf die Fach- und Gebrauchsinformationen von Insulinen verweist, in denen dieser Gebrauch nicht regelhaft vorgesehen ist und nicht ausdrücklich erwähnt wird.	Siehe Ausführungen Seite 172.
Ebensowenig ist nachvollziehbar, warum das IQWiG die Gruppe der Patienten mit einem BMI über 30 kg/m <sup>2</sup> als spezielle Zielgruppe für die Behandlung mit dem GLP-1 Rezeptoragonisten Lixisenatid nicht anerkennt. Genau diese Patienten werden von zahlreichen Fachgesellschaften als eine Gruppe, die von dieser Behandlung besonders profitiert, gesehen (14-16) und Kostenträger in verschiedenen Ländern haben auch explizit für diese Patientengruppe Erstattungsmöglichkeiten für eine Therapie mit GLP-1 Rezeptoragonisten definiert.	Siehe Ausführungen Seite 60 ff.
Zusammenfassend ist anzumerken, dass die strikte Auslegung der zulässigen Vergleichstherapien der klinischen Praxis zuwiderlaufen und auch gültige nationale und internationale Therapieempfehlungen und Leitlinien nicht berücksichtigt werden. Allein diese strikte Auslegung der Vergleichstherapien führt dazu, dass sich formal kein Zusatznutzen ergeben kann, da wichtige Studien keine Berücksichtigung finden.	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. [https://www.iqwig.de/download/A13-11\\_Lixisenatid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-11_Lixisenatid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) (Zugriff 22. Juni 2013)
2. Derosa G, Maffioli P. GLP-1 agonists exenatide and liraglutide: a review about their safety and efficacy. *Curr Clin Pharmacol*. 2012; 7: 214-228
3. Nauck MA. A Critical Analysis of the Clinical Use of Incretin-Based Therapies: The benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care* 2013 May 6. [Epub ahead of print]
4. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, Guerci B, Simó R, Basson BR, Festa A, Kiljański J, Sapin H, Trautmann M, Schernthaner G. 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; 379(9833): 2270-2278
5. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8: 728-742
6. Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, Ping L, Ye J, Rosenstock J. Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Established Basal Insulin: A 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care* 2013 May 6. [Epub ahead of print]
7. Riddle MC, Forst T, Aronson R, Sauque-Reyna L, Souhami E, Silvestre L, Ping L, Rosenstock J. Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Newly Initiated and Continuously Titrated Basal Insulin Glargine: A 24-Week, Randomized, Placebo-Controlled Study (GetGoal-Duo 1). *Diabetes Care* 2013 Apr 25. [Epub ahead of print]
8. Wohlfart P, Linz W, Hübschle T, Linz D, Huber J, Hess S, Crowther D, Werner U, Ruetten H. Cardioprotective effects of lixisenatide in rat myocardial ischemia-reperfusion injury studies. *J Transl Med*. 2013 Mar 28;11:84. doi: 10.1186/1479-5876-11-84
9. Ahrén B, Leguizamo Dimas A, Miossec P, Saubadu S, Aronson R. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once-Daily Morning or Evening Injections in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin (GetGoal-M). *Diabetes Care*. 2013 Mar 27. [Epub ahead of print]
10. Horowitz M, Rayner CK, Jones KL. Mechanisms and clinical efficacy of lixisenatide for the management of type 2 diabetes. *Adv Ther*. 2013; 30: 81-101
11. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A; EFC10887 GETGOAL-L Asia Study Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14: 910-917
12. Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, Boka G, Miossec P, Gerich JE; EFC6018 GetGoal-Mono Study Investigators. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care* 2012; 35: 1225-1231
13. Ratner RE, Rosenstock J, Boka G; DRI6012 Study Investigators. Dose-dependent effects of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med*. 2010; 27: 1024-1032

14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. 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: 1577-1596
15. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2009; 4: 32-64
16. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11895/50663/50663.pdf> (Zugriff 22. Juni 2013)
17. <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungnahme-detailansicht/article/ddg-stellungnahme-zum-iqwig-bericht-zur-nutzenbewertung-von-dapagliflozin.html?cHash=b6716c8112fb7d61103606f62e7953d5> (Zugriff 22. Juni 2013)
18. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querci F et al. Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2010; 12: 233-240
19. Derosa G, Putignano P, Bossi AC, Bonaventura A, Querci F, Franzetti IG et al. Exenatide or glimepiride added to metformin on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Eur J Pharmacol.* 2011; 666: 251-256
20. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13: 160-168
21. Diamant M. Exenatide vs. insulin lispro TIDM added to titrated insulin glargine QD in metformin-treated T2DM patients resulted in similar glycemic control but weight loss and less hypoglycemia: The 4B study. Abstract 73. Jahrestagung der Amerikanischen Diabetesgesellschaft, Chicago, IL; 21.-25. Juni 2013, *Diabetes* 2013; 62, Suppl. 1, A17, 70-OR
22. 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: 972-075

## 5.9 Stellungnahme von Professor Dr. med. Dr. h.c. Reinhard G. Bretzel

Datum	08.07.2013
Stellungnahme zu	Lyxumia®/Lixisenatid
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reinhard G. Bretzel Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie Professor Emeritus, Justus-Liebig-Universität Giessen Präsident (1998/99), Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG)</p> <p>Rosenweg 4 35633 Lahnau</p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reinhard G. Bretzel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die pathophysiologischen Aspekte einer patienten-orientierten, individualisierten antihyperglykämischen Diabetestherapie bei Menschen mit einem Typ 2 Diabetes sind in diesem Dossier nach meiner Einschätzung nicht ausreichend berücksichtigt. Daher erlaube ich mir, vor meiner Stellungnahme, darauf zusammenfassend kurz einzugehen.</p> <p>Typ 2 Diabetes mellitus ist eine chronisch-progressive, mit Hyperglykämie einhergehende Erkrankung mit im Gefolge diabetischen Sekundärkomplikationen an multiplen Organen und Organsystemen. Ursache der Hyperglykämie ist eine inadäquate Insulinsekretion der pankreatischen Betazellen bei in der Regel gleichzeitig verminderter Insulinsensitivität (Insulinresistenz) an den Zielgeweben (1). Im Einzelfall können beide Störungen unterschiedlich schwer ausgeprägt sein. Der progressive Charakter der Erkrankung ist einem fortschreitenden Verlust der Betazellfunktion (ca. 4 – 6 % im Jahr) zuzuschreiben (2, 3).</p> <p>Eine antihyperglykämische Diabetestherapie zur Verhinderung von Akut- und Langzeitkomplikationen hat sich an der pathophysiologischen Störung und dem Wohl des Patienten zu orientieren, d.h. größter, nachhaltiger Kurz- und Langzeitnutzen mit geringstem Gefährdungspotential: Pathophysiologisch und Patienten orientierte Diabetestherapie (PPDT). Der progressive Charakter dieser chronischen Erkrankung erfordert im Verlauf in aller Regel eine Intensivierung der antidiabetischen Therapie (2).</p> <p>Probleme der traditionellen Diabetestherapie sind eine Gewichtszunahme des Patienten und Hypoglykämien (4). Demgegenüber führen neuerdings zur Verfügung stehende sog. Inkretin-basierte Therapien mit parenteral applizierbaren GLP-1 Rezeptoragonisten (GLP-1RA) oder</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reinhard G. Bretzel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oralen DPP-4 Inhibitoren (DPP-4I) als prandiales Therapiekonzept in klinischen Studien wie klinischer Praxis zu einer Senkung primär des prandialen Blutzuckers mit sekundärer Erniedrigung des Nüchternblutzuckers und konsekutiver Reduktion des Körpergewichts bzw. Gewichtsneutralität ohne gleichzeitige Hypoglykämien (5, 6). Ihr Wirkmechanismus liegt in einer Steigerung der Serumkonzentration von Glukagon-like Peptid (GLP-1) Äquivalent auf das ca. 10-fache (GLP-1RA) bzw. Erhöhung des endogenen GLP-1 auf das ca. 2-3 fache (7). GLP-1 fördert bei erhöhten Blutzuckerwerten die Insulinsekretion der pankreatischen Betazellen und hemmt gleichzeitig die Glukagonsekretion der pankreatischen Alphazellen (duales Wirkprinzip). Weitergehende extrapancreatische Effekte von GLP-1 sind z.B. eine zentrale Wirkung mit konsekutiver Appetithemmung.</p> <p>Lixisenatid zählt zur Gruppe der GLP-1 Rezeptoragonisten.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reinhard G. Bretzel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Kap. 2, Abs. 2.1 – Abweichungen des pU</p> <p>Sulfonylharnstoffe (SH) als insulinotrope Substanzen führen zu einer Gewichts-zunahme und vermehrt Hypoglykämien (4): Eine SH-Therapie ist zudem mit einer erhöhten Rate an Sekundärversagen (8) behaftet. Auf diesen Erkenntnissen und bereits in UKPDS (9) beobachteten überlegenen Effekten mit Metformin bei übergewichtigen / adipösen Patienten basierend, sollten SH-Präparate bei adipösen Patienten (BMI &gt; 30) präferentiell nicht eingesetzt werden.</p> <p>Eine Dreifachkombination aus Humaninsulin (NPH) plus Metformin plus Sulfonyl-harnstoff entspricht häufig der klinischen Situation. Sie ist auch Bestandteil der neuen, patienten-orientierten Therapieempfehlung der amerikanischen (ADA) und europäischen (EASD) Fachgesellschaft (10).</p> <p>Aus pathophysiologischen Erwägungen und im Sinne einer PPDT erfolgt weiterhin, daß eine Kombination von GLP-1 RA (Lixisenatid) ausschließlich mit einem Basalinsulin entgegen der Dossierbewertung des IQWiG (s.S. 10, Abs. 1) sinnvoll ist.</p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 60 ff., 63 ff.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reinhard G. Bretzel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Kap. 2.8.1.1, S. 32 / 33</p> <p>Neben den im Dossier zitierten Arbeiten mit Nachweis eines erhöhten CV-Risikos unter SH, ergab sich auch in einer kürzlich publizierten Metaanalyse über 20 Beobachtungsstudien mit 551,912 Patienten (davon 276,050 unter SH-Therapie) eine erhöhte CV-Mortalität und Gesamtmortalität (11).</p> <p>Alternative Vergleichstherapie für Patienten mit einem BMI &gt; 30 kg/qm (S. 34). Die Domäne von GLP-1 RA ist neben einer blutzuckersenkenden Wirkung die Herbeiführung einer signifikanten Gewichtsreduktion (6). Dies ist selbst den (gewichtsneutralen) DPP-4 Inhibitoren gegenüber ein Vorteil. Kein verantwortungsvoller Arzt wird einem Patienten mit „massivem Übergewicht“ und dem damit verbundenen Leidensdruck und erhöhten CV-Risiko angesichts wirksamer Alternativen (GLP-1 RA) einen SH verordnen (10).</p>	<p>Zu Lixisenatid liegen bisher noch keine Ergebnisse aus hochwertigen Langzeitstudien vor, welche eine erhöhtes oder verringertes kardiovaskuläres Risiko ausschließen oder bestätigen können. Aus randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien, in denen die heute verfügbaren Sulfonylharnstoffe im Rahmen einer intensiven blutzuckersenkenden Therapie eingesetzt worden sind, ergeben sich 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. 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. <i>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</i>).</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reinhard G. Bretzel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Kap. 2.3.1, S. 11ff</p> <p>Im Dossier wird auf Seite 15 die initiale Dosierung von Glibenclamid 3 x 2,5 mg tgl. kritisch und abweichend von den Empfehlungen der Fachinformation zu Glibenclamid gesehen. Fachinformationen zu den verschiedenen SH-Präparaten empfehlen einheitlich eine einschleichende Dosierung bei „Ersteinstellung“ und verstehen darunter Typ 2 Diabetes nach Versagen von Diätmaßnahmen und Bewegungssteigerung. In den diskutierten Studien handelt es sich hingegen um „Erstgabe“ eines SH bei unter Maximal-Dosen von Metformin unzureichend eingestelltem Diabetes, somit eine gänzlich differente Zielgruppe von Patienten. Ich kann daher der Argumentation des IQWi Berichtes nicht folgen.</p>	<p>Bei den Studien Derosa 2010 und Derosa 2011 handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, einfach verblindete Studien mit einer Studiendauer von je 12 Monaten, an der ausschließlich Patienten mit einem BMI &gt; 25 kg/m<sup>2</sup> und &lt; 30 kg/m<sup>2</sup> teilgenommen haben, bei denen trotz Metformin-Behandlung in einer mittleren Dosierung von 1000 - 2000 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Ausgangswert &gt; 8,0 %. In den Studien wurde eine Therapie von Exenatide in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination aus Glimepirid mit Metformin (Studie Derosa 2011) bzw. Glibenclamid mit Metformin (Studie Derosa 2010) untersucht.</p> <p>Diese Studien sind jedoch nicht für einen indirekten Vergleich geeignet, da die Dosierung der Sulfonylharnstoffe nicht zulassungskonform erfolgte. In der Studie Derosa 2011 betrug die initiale Glimepirid-Dosierung 3-mal täglich 1 mg, nach 4 Wochen erfolgte eine Dosiserhöhung auf die Erhaltungsdosis von 3-mal täglich 2 mg. In der Studie Derosa 2010 lag die initiale Glibenclamid-Dosis bei 3-mal täglich 2,5 mg für vier Wochen, die Erhaltungsdosis betrug 5 mg 3-mal täglich.</p> <p>Diese Titrationen erfolgten unabhängig vom jeweils gemessenen Blutzuckerwert und ohne Berücksichtigung eines individuellen Hypoglykämierisikos. Alle Patienten wurden mit der maximal zugelassenen Dosierung von 6 mg/Tag Glimepirid bzw. 15 mg Glibenclamid/Tag behandelt.</p> <p>Gemäß Fachinformation soll die Sulfonylharnstoff-Therapie jedoch</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reinhard G. Bretzel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einschleichend und mit einer niedrigen Dosierung erfolgen. Eine weitere Dosiserhöhung soll in Abhängigkeit von der diabetischen Stoffwechsellage schrittweise auf die therapeutisch erforderliche Dosis erfolgen.</p> <p>Somit entsprachen in den Studien Derosa 2011 und Derosa 2010 weder die initiale Dosierung noch die Titration der Zulassung von Glimepirid bzw. Glibenclamid. Darüber hinaus erscheint fraglich, ob tatsächlich für alle Patienten die maximale Sulfonylharnstoff-Dosierung erforderlich war, oder eine niedrigere Dosierung ausreichend gewesen wäre. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die intensive antidiabetische Therapie, wie sie in diesen Studien für die Sulfonylharnstoffe erfolgte, zu einer Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten der Sulfonylharnstoffe führt, wohingegen für Lixisenatid eine gegenüber der Fachinformation schonendere Aufdosierung erfolgte.</p>
	<p>Anmerkung: Seite 18, Abs. 2: Unterschiedliche HbA1c-Ausgangslage</p> <p>In direkten Vergleichsstudien ist die Forderung von identischen HbA1c-Ausgangslagen berechtigt. In Metaanalysen und Vergleichen unterschiedlicher Substanzgruppen werden schon aus Praktikabilitätsgründen üblicherweise Einstellungsbereiche gewählt, in der Regel HbA1c &lt; 7.5%; 7.5% bis 9.0%; &gt; 9.0%.</p> <p>Seite 19, Abs. 2: Unterschiedliches Alter und BMI</p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 105 ff.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reinhard G. Bretzel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine Erkenntnis aus vielen klinischen Studien der vergangenen Jahre ist, daß in Nordamerika-, speziell USA-Studien, die BMI-Ausgangswerte der Patienten in der Regel deutlich über denen von Patienten europäischer Studien liegen. Umgekehrtes gilt für das Patientenalter. Dies könnte eine Erklärung für den beschriebenen Effekt sein. Dieser allgemein beobachtete Rekrutierungseffekt läßt sich meiner Meinung nach aber nicht vermeiden.</p> <p>Seite 26, letzter Absatz: HbA1c-Ausgangswert</p> <p>Einen mittleren HbA1c-Ausgangswert von 7.8% gegenüber 8.4% als „deutlich niedriger“ zu bezeichnen, kann ich nicht nachvollziehen. Beide liegen in dem üblichen Vergleichsbereich &gt; 7.5% bis &lt; 9.0% (siehe auch Anmerkungen oben zu Seite 18, Abs. 2).</p>	

## Literaturverzeichnis

- 1) Del Prato, S . Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabetic Med* 2009; 26: 1185 – 1192
- 2) UKPDS Group (UKPDS 16). Overview of 6 years´ therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249 – 1258
- 3) Levy J, Atkinson AB, Bell PM, McCance DR, Hadden DR. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. *Diabetic Med* 1998; 15: 290 – 296
- 4) 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: 1410 – 1418
- 5) 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: 1247 – 1258
- 6) Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*; 344:d7771.doi:10.1136/bmj.d7771
- 7) Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696 – 1705
- 8) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O´Neill MC, Zinman B, Viberti G and the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427 – 2443
- 9) UKPDS Group (UKPDS 34). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 854 – 865
- 10) 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: 1577 – 1596
- 11) Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfützner A, Haupt A. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10: 302 – 314

### 5.10 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	08.07.2013
Stellungnahme zu	Lixisenatid/Lyxumia®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Am 17. Juni 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Lixisenatid (Lyxumia®) von Sanofi-Aventis zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und / oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken, veröffentlicht. Vier unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) wurden in Abhängigkeit von den jeweiligen Kombinationen mit Lixisenatid bestimmt: (i) für die Kombination Lixisenatid plus Metformin die ZVT Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin, (ii) für die Kombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff die ZVT Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Teilpopulation 2a) bzw. Humaninsulin ggf. plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Teilpopulation (2b)), (iii) für die Trippelkombination Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff die ZVT Humaninsulin plus Metformin und (iv) für die Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin die ZVT Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin.</p> <p>Zusammenfassend kommt das IQWiG zum Ergebnis, dass aus unterschiedlichen Gründen für keine der untersuchten Kombinationen im Vergleich zur jeweiligen ZVT ein Zusatznutzen belegt ist: (i) In der Kombination Lixisenatid plus Metformin definiert der Hersteller zusätzlich zwei Subpopulationen (Patienten mit Sulfonylharnstoff-Kontraindikationen oder -Unverträglichkeit und Patienten mit einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup>) mit jeweils zur vom G-BA festgelegten ZVT abweichenden ZVT, die nicht in die Bewertung übernommen werden. Ferner wird</p>	<p>Ausführungen zu diesen einleitenden Aspekten erfolgen jeweils zu den detaillierten Ausführungen im Abschnitt „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ im weiteren Verlauf der Stellungnahme (siehe Seite 253 ff.)</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der auf 2 Studien fußende (GetGoal-X, EFC10780) und über 2 Brückenkomparatoren laufende (Exenatide plus Metformin bzw. Sitagliptin plus Metformin) adjustierte indirekte Vergleich mit Einbeziehung 3 weiterer Studien (Derosa 2010, 2011 und Arechavaleta 2011) vom IQWiG wegen des nicht zulassungskonformen Einsatzes der Sulfonylharnstoffe in den betrachteten Studien bzw. wegen unterschiedlicher Studienpopulationen nicht akzeptiert. (ii) In der Kombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff identifiziert der Hersteller keine Studie gegenüber der entsprechenden ZVT für beide betrachtete Teilpopulationen. (iii) In der Kombination Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff sieht das IQWiG aufgrund der Abweichung der ZVT zu der vom G-BA festgelegten keine eingereichten relevanten Studien. (iv) In der Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin stützt sich der Hersteller wiederum auf einen adjustierten indirekten Vergleich, der 4 Studien (Robbins 2007, Ligthelm 2011, Rosenstock 2008, Fritsche 2010) neben einer plazebokontrollierten Studie (GetGoal-L) mit Lixisenatid einschließt, welcher wegen unterschiedlicher Patientenpopulationen, abweichender Therapieziele und uneinheitlicher Brückenkomparatoren nach Auffassung des IQWiG zu nicht interpretierbaren Therapieeffekten führt.</p> <p>Erneut zeigt sich, dass im Indikationsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 eine Nutzenbewertung kaum erfolgreich durch das IQWiG abgeschlossen werden kann. Erneut wird auch die Art der Anwendung der Sulfonylharnstoffe vom IQWiG moniert, diesmal allerdings im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs als nicht zulassungskonform. Es scheint sich um ein IQWiG-seitiges Dilemma zu handeln, denn wann immer die Anwendung von Sulfonylharnstoffen zulassungskonform erfolgt, moniert das IQWiG einen unfairen Vergleich aufgrund ihrer Titration, und wenn wiederum ihr Einsatz nicht zulassungskonform geschieht,</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wird dies zum Anlass genommen, die entsprechenden Studien aus der Bewertung auszuschließen. Als weitere Gründe für die Ablehnung der adjustierten indirekten Vergleiche führt das IQWiG Populationsunterschiede sowie abweichende Therapieziele an. Mit seinen methodischen Hürden gestaltet sich eine Durchführung solcher Vergleiche – mit einer einzigen Ausnahme aus über einem Dutzend bis jetzt – als unmöglich. Es muss dann allerdings auch hinterfragt werden, welchen Stellenwert diese im Bewertungsverfahren überhaupt noch einnehmen und ob das IQWiG den Willen des Gesetzgebers, der explizit die Verwertung indirekter Vergleiche vorsah, mit seinen methodischen Hürden konterkariert. Zielführend für die frühe Nutzenbewertung kann daher nur die Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz und nicht ein idealtypischer Ansatz der bestmöglichen Evidenz sein, wenn vorliegende, aussagekräftige Evidenz nicht unberücksichtigt bleiben sollte.</p>	
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Matthias Breidert, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Klinik Kösching, Lehrkrankenhaus der TU München) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer 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 Einzel-</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung (oder Nicht-Einbindung) (bei entsprechender Nicht-Einbindung siehe Ipilimumab) von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
meinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.	
<p><b>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.3.2, 2.4.2, 2.5.2 und 2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen sowie 2.3.2, 2.4.3, 2.5.3 und 2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>Für den Vergleich Lixisenatid plus Metformin legt der Hersteller keine direkt vergleichende Studie vor, sondern bemüht zwei adjustierte indirekte Vergleiche mit jeweils unterschiedlichen Brückenkomparatoren (Exenatide plus Metformin bzw. Sitagliptin plus Metformin). In beiden Fällen erachtet das IQWiG die Therapieeffekte aus diesen Vergleichen als nicht interpretierbar, v. a. wegen des nicht zulassungskonformen Einsatzes der Sulfonylharnstoffe in den betrachteten Studien bzw. wegen unterschiedlicher Studienpopulationen. Im Falle des indirekten Vergleichs mit Exenatide plus Metformin als Brückenkomparator moniert das IQWiG die Dosierungen der verwendeten Sulfonylharnstoffe und die jeweiligen Titrationsschemata. Laut IQWiG erfolgte die Titration bei Derosa 2010 unabhängig vom jeweils gemessenen Blutzuckerwert und ohne Berücksichtigung des individuellen Hypoglykämierisikos und gemäß der Fachinformation zu Glibenclamid soll die Therapie jedoch einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 2,5 bis 5 mg Glibenclamid 1-mal täglich. Eine Dosiserhöhung soll in Abhängigkeit von der Stoffwechsellage schrittweise auf die therapeutisch erforderliche tägliche Dosis erfolgen. Die maximale Dosis sind 3 Tabletten mit jeweils 5 mg täglich. Ähnliches zeige sich laut IQWiG in der Studie Derosa 2011 bei Verwendung von Glimepirid mit entsprechender Dosierung (Startdosis 3 mg, Erhaltungsdosis 6 mg). Das IQWiG schlussfolgert, dass in beiden Studien weder die Startdosie-</p>	Siehe Ausführungen Seite 65 ff., 105 ff.

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Titration des Komparators entspricht noch dem in der Studie verwendete Titrationsschema den Zulassungsvoraussetzungen der jeweiligen Sulfonylharnstoffe. Darüber hinaus unterscheiden sich nach IQWiG die Patientenpopulationen in den beiden Derosa-Studien deutlich von derjenigen der GetGoal-X-Studie hinsichtlich HbA1c-Wert, BMI und Metformin-Dosierungen. Nach Auffassung des vfa wird hier ein Dilemma aufgestellt, aus welchem kein Ausweg ohne Weiteres möglich erscheint. Die Titration der Sulfonylharnstoffe ist in den Fachinformationen eindeutig vorgesehen. Über das Vorgehen mag man unterschiedlicher Auffassung sein, nichtsdestotrotz sind die Studiendesigns und die mit ihnen einhergehende Studienprotokolle von unterschiedlichen Akteuren überprüft worden (beispielsweise Zulassungsbehörden, Ethikkommissionen), die eine Gefährdung der Patienten in der Sulfonylharnstoffe wegen einer quasi vom IQWiG postulierten schnellen, individuell nicht angepassten Hochtitrierung der jeweiligen Sulfonylharnstoffe nicht zustimmen würden. Ferner ist die Interpretation der Fachinformationen durchaus so offen gestaltet, dass sie dem Vorgehen in den oben genannten Studien durchaus auch entspricht. Ein Vorgehen, das nicht auf eine entsprechende Erhaltungsdosis abstellt, liefe Gefahr, wiederum wegen einer quasi „Unterdosierung“ des Komparators als unfair vom IQWiG betrachtet zu werden. Erneut stellt sich das Dilemma auf, wie immer mit Sulfonylharnstoffen umgegangen wird, sich der Gefahr ausgeliefert zu sehen, einen unfairen bzw. nicht interpretierbaren Vergleich durchzuführen. Zum zweiten Punkt der nicht identischen Populationen in den Studien hinsichtlich einiger ihrer Basischarakteristika, sei darauf hingewiesen, dass dies in keinem Fall zu vermeiden sein wird. Selbst bei repetitiven Studien können sich die Studienpopulationen untereinander unterscheiden, manchmal zufallsbedingt sogar signifikant. Die Balancierung innerhalb der Studien wird mittels der Randomisierung gewährleistet, zwischen den Studien aber ist dies nicht möglich, so dass eventuelle</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unterschiede in den Baseline-Charakteristika und deren Einfluss auf die entsprechenden Therapieschätzer diskutiert bzw. methodisch berücksichtigt werden müssen. Im Rahmen von Meta-Analysen wird dies teilweise über das Gütekriterium der fehlenden bzw. nicht stark ausgeprägten Heterogenität operationalisiert. Bei (adjustierten) indirekten Vergleichen wird es schon aufgrund der breiteren Evidenzlage gehäuft zu größeren Unterschieden zwischen den jeweiligen Studienpopulationen kommen. Indirekte Vergleiche beanspruchen aber auch nicht dieselbe Sicherheit wie direkte, metaanalytisch zusammengeführte, Vergleiche. Es stellt sich hier nach Auffassung des vfa die dringende Frage, bis zu welchen Grade Unterschiede toleriert werden. Wenn man davon ausgeht, dass indirekte Vergleiche bezüglich ihrer Ergebnissicherheit vom IQWiG abgestuft werden auf die Qualität eines Hinweises, so impliziert dies auch diese Unterschiede. Nach Auffassung des vfa wäre somit ein offeneres Vorgehen angebracht, dass die Durchführung eines (adjustierten) indirekten Vergleichs ermöglicht und im Anschluss die entsprechenden Effektschätzer hinsichtlich ihrer Aussagekraft und der Unsicherheit, mit der sie behaftet sind, zur Disposition stellt. Andernfalls droht das Vorgehen des IQWiG mit seinen methodischen Hürden den Stellenwert der (adjustierten) indirekten Vergleiche im Bewertungsverfahren zu marginalisieren und somit den Willen des Gesetzgebers, der explizit die Verwertung indirekter Vergleiche vorsah, zu konterkarieren. Natürlich kann eine willkürliche Bewertung nicht Verwendung finden – Qualitätskriterien sollen und müssen angewandt werden – aber zielführend für die frühe Nutzenbewertung kann nur die Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz und nicht ein idealtypischer Ansatz der bestmöglichen Evidenz sein, wenn vorliegende aussagekräftige Evidenz nicht unberücksichtigt bleiben sollte. Diesem Ansatz kann sich auch das IQWiG nicht entziehen. Im Falle des indirekten Vergleichs mit Sitagliptin plus Metformin als Brückenkomparator moniert das IQWiG wiederum</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unterschiede in den Studienpopulationen, primär bezüglich mittleren HbA1c-Wert zum Screeningzeitpunkt (8,3 % in EFC10780 vs. 7,5 % in Arechavaleta 2011), mittleren Alters und BMIs. Laut IQWiG gestaltet dies die im indirekten Vergleich resultierenden Therapieeffekte als nicht interpretierbar. Interessanterweise geht das IQWiG hier auf den Endpunkt HbA1c und dessen unterschiedlichen Verlauf ein, während es im Allgemeinen diesen Endpunkt mit Ausnahme der Mikroangiopathien als nicht relevant erachtet. Die Ausführungen zu den Hypoglykämien sind sicherlich zum Teil nachvollziehbar – so wird aktuell bei Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 7,0 % nach heutigen Erkenntnissen nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen – ignorieren aber die Tatsache, dass die entsprechenden Studien zu ihrer Durchführungszeit die jeweils damals geltenden medizinischen Erkenntnisse reflektieren und somit natürlich kontextbezogen interpretiert werden müssen, andernfalls werden indirekte Vergleiche nicht durchführbar. Der vfa verweist hier seine obigen Ausführungen erneut, wonach bevor die Ergebnisse aus indirekten Vergleichen verworfen werden, der Frage nachgegangen werden sollte, bis zu welchen Grade Unterschiede toleriert werden können, will man nicht zwar unsicherere bzw. weniger belastbare Evidenz vollends verwerfen, anstatt diese entscheidungstheoretisch ob ihrer Mängel einzubringen und entsprechend zu diskutieren. Es gilt wie oft von Seiten des vfa vorgebracht das Primat der Verwertung der bestverfügbaren Evidenz und nicht der theoretisch bestmöglichen, folgt man den Maximen der evidenzbasierten Medizin.</p> <p>Für den Vergleich Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff identifiziert der Hersteller keine Studie gegenüber der entsprechenden ZVT für beide betrachtete Teilpopulationen und kann auch somit keinen indirekten Vergleich durchführen. Anders als in der vorherigen Konstellation liegt hier überhaupt keine verwertbare Evidenz vor, auch nicht aus indirekten</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichen. Somit wird die Argumentation, wenn überhaupt Evidenz vorliegt, wie dies der Fall für die restlichen Kombinationen der Fall ist, diese auch kritisch zu berücksichtigen, untermauert.</p>	
<p>Für die Trippelkombination Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff stellt der Hersteller auf eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie ab (basalunterstützte orale Therapie – BOT – bestehend aus Humaninsulin (NPH) plus Metformin plus Sulfonylharnstoff), die nach Auffassung des IQWiG im Vergleich zu der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin) medizinisch als nicht sinnvoll erachtet wird.</p> <p>Der Hersteller begründet seine Wahl damit, dass das von ihm vorgeschlagene Therapieschema im Versorgungsalltag häufig anzutreffen ist und sich die Wirkstoffe hinsichtlich ihrer Wirkmechanismen gut ergänzen und bezieht sich dabei auf verschiedene Leitlinien, in denen eine BOT erst nach dem Versagen von 2 oralen Antidiabetika empfohlen wird. Nach Auffassung des IQWiG wird die BOT in den zitierten Leitlinien spezifiziert, dergestalt dass als Kombinationspartner des Basalinsulins insbesondere Metformin (und nicht die Kombination aus 2 oralen Antidiabetika) empfohlen wird. Der Hersteller führt weiter aus, dass auch das Studienprogramm zu Lixisenatid aufgrund der in Leitlinien empfohlenen Therapieeskalation nach Versagen von 2 oralen Antidiabetika ausschließlich als Therapieintensivierung (d. h. als „add-on“-Gabe zu Metformin plus Sulfonylharnstoff) durchgeführt wurde. Die Auswahl von Studien mit Basalinsulin plus Metformin und Sulfonylharnstoff ist aus seiner Sicht notwendig, um einen fairen und objektiven (indirekten) Vergleich zu garantieren. Das IQWiG folgt der Argumentation des Herstellers nicht, da sich die Wahl der zweckmäßigen Vergleichs-</p>	<p>Siehe Ausführungen Seite 63 ff.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapie nach seiner Auffassung nicht danach richtet, welche Interventionen in den verfügbaren Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich eingesetzt wurden. Der vfa merkt hierzu an, dass die rigide – oft an der realen Versorgungspraxis vorbeigehende – Interpretation von Leitlinien durch das IQWiG zu einer weiteren Hürde wird, die einen pragmatischen Umgang der vorhandenen Evidenz im Rahmen der frühen Nutzenbewertung – oft nur ausschließlich wenige oder eine Zulassungsstudien – unmöglich gestalten. Ferner kann das vor Jahren eingeleitete Studienprogramm nicht einfach ignoriert werden, da auch aus Gründen der Planungssicherheit solche Studienprogramme mit ihren entsprechenden Fragestellungen nicht einfach ad acta gelegt werden können. Vielmehr geht es darum, einen pragmatischen Lösungsweg zu finden, wie Evidenz aus den zu einer anderen Zeit geplanten und durchgeführten Studien dennoch für die frühe Nutzenbewertung generiert werden kann. Letztlich ist das Verfahren abstrakt formal gehalten, so dass es auch wenn sich die medizinischen Erkenntnisse im Laufe der Zeit geändert haben sollten, immer noch eine verwertbare Informationsbasis, v. a. im Rahmen von indirekten Vergleichen liefern kann.</p> <p>Für den vom IQWiG definierten Vergleich Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin gegenüber Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin betrachtet der Hersteller die Kombinationen Lixisenatid plus Basalinsulin und Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin in seinem Dossier getrennt. Das IQWiG ist der Auffassung, dass eine gemeinsame Betrachtung erfolgen kann, da der Hersteller für beide Indikationen dieselbe Vergleichstherapie heranzieht. Auch hier kommt das IQWiG zur Schlussfolgerung, dass der über zwei Brückenkomparatoren laufende indirekte Vergleich aus analogen Gründen wie bei der Kombination Lixisenatid plus Metformin nicht interpretierbar ist. Es gelten die gleichen Anmerkungen des vfa wie zu dem obigen indirekten Vergleich</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auch für diesen indirekten Vergleich, weswegen auch zur Vermeidung von Redundanzen im Rahmen vorliegender Stellungnahme darauf verwiesen wird.	
<p><b>2.8.1.4 Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin</b></p> <p>Das IQWiG moniert, dass mit seiner Spezifizierung auf eine intensivier- te konventionelle Insulin-Therapie der Hersteller weitere Möglichkeiten der Insulinoptimierung (z. B. die konventionelle Insulin-Therapie [z. B. Premix-Insulin-Therapie], basalunterstützte orale Therapie [BOT]) außer Acht lässt. Begründet wird die Wahl des Herstellers damit, dass in der Indikation Lixisenatid plus Basalinsulin sowie auch in der Indikation Lixi- senatid plus Basalinsulin plus Metformin eine vorherige ungenügende Einstellung mit einem Basalinsulin erfolgt sein muss. Die zweckmäßige Vergleichstherapie kann daher in diesem Fall keine basalunterstützte orale Therapie sein. Laut IQWiG kann eine Intensivierung der Therapie mit einem oralen Antidiabetikum als mögliche Therapieoption nach Ver- sagen einer alleinigen Basalinsulin-Therapie patientenindividuell ange- zeigt und medizinisch sinnvoll sein, weswegen es der Argumentation des Herstellers nicht folgt. Nach Auffassung des vfa kann die Argumen- tation des Herstellers nicht dafür verwendet werden, eingereichte Evi- denz zu relativieren. Bei Frage der Interpretation der zweckmäßigen Vergleichstherapien sollten tangierte Fachgesellschaften unterstützend beratend mit einbezogen werden, um nicht aus rein formal-abstrakten Kriterien potenzielle Evidenz brach liegen zu lassen. Insbesondere dann, wenn wie hier der Hersteller die Nichteignung einer konventionel- len Insulin-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie damit be- gründet, dass in Leitlinien die konventionelle Insulin-Therapie nur im Falle einer Nichtdurchführbarkeit der bevorzugten Kombination aus kurzwirksamen und langwirksamen Insulin (ICT) angewendet wird und</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer werden in dieser Patientengruppe für die Betrachtung des Zusatznutzens zwei Teilpopulationen unterschieden: zum einen Patienten, die mit Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin allein behandelt wurden und zum anderen Patienten, die mit Lixisenatid in Kombination mit einem Basalinsulin und Metformin behandelt wurden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Metformin und Huma- ninsulin festgelegt. Für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Patientengruppe wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht betrachtet.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in aktuellen Leitlinien beide Therapieregimes gleichermaßen empfohlen werden und die Entscheidung, welches Therapieregime für welchen Patienten geeignet ist, jeweils patientenindividuell zu treffen ist, kann die Argumentation des Herstellers nicht ignoriert werden, auch wenn sie nur eine der mögliche Optionen aus den Leitlinien reflektiert, da die dazugehörige und mitgelieferte Evidenz eindeutig verwertbar erscheint. Aus rein formalen Gründen macht es entscheidungstheoretisch keinen Sinn Informationen – und Evidenz stellt nichts anderes dar als belastbare Information – nicht zu berücksichtigen und an deren Stelle künstlich Informationslücken herbeizuführen.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

### 5.11 Stellungnahme Prof. Häring, Universität Tübingen

Datum	08.07.2013
Stellungnahme zu	Lixisenatid
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Dr. h.c. H.U. Häring Abteilung Innere Medizin IV Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie, Nephrologie, Pathobiochemie und Klinische Chemie Universität Tübingen Otfried-Müller-Str. 10 72076 Tübingen, Deutschland

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dr. h.c. H.U. Häring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Kommentar zum Lixisenatid-Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V:</b></p> <p>Das übergeordnete Problem dieser Nutzenbewertung liegt in der nicht mehr vom G-BA zeitgemäßen Festlegung vorgegebener Vergleichstherapien.</p> <p>Der Einsatz von Sulfonylharnstoffen ist für eine große Subpopulation von Typ II-Diabetikern mit einem heute nicht mehr zu rechtfertigenden Hypoglykämierisiko vergesellschaftet.</p> <p>Hieraus resultieren neben persönlicher Gefährdung von Patienten insbesondere vermeidbare Kosten für das Gesundheitssystem. Die Kosten hypoglykämiebedingter Krankenhausaufenthalte verursachen einen erheblichen Anteil der diabetesbedingten Gesundheitskosten.</p>	<p>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. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimperid 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.</p> <p>Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.</p>
<p>Die Stellungnahme des IQWiG von 13.06.2013 ist in vielen Teilen nicht nachvollziehbar.</p> <p>Auf 2 Punkte, die völlig inakzeptabel sind, soll exemplarisch eingegangen werden:</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Die Kritik an den beiden Studien von Derosa bezieht sich auf den Vergleichsarm, nämlich der Therapie mit Sulfonylharnstoffen; die Annahme, dass hier der Dosiermodus eine Änderung der Hypoglykämierate verursacht habe, ist eine völlig unbewiesene Annahme. Die als Argumentationsgrundlage schlicht aus der Luft gegriffen ist.</p>	<p>Bei den Studien Derosa 2010 und Derosa 2011 handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, einfach verblindete Studien mit einer Studiendauer von je 12 Monaten, an der ausschließlich Patienten mit einem BMI &gt; 25 kg/m<sup>2</sup> und &lt; 30 kg/m<sup>2</sup> teilgenommen haben, bei denen trotz Metformin-Behandlung in einer mittleren Dosierung von 1000 - 2000 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Ausgangswert &gt; 8,0 %. In den Studien wurde eine Therapie von Exenatide in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination aus Glimepirid mit Metformin (Studie Derosa 2011) bzw. Glibenclamid mit Metformin (Studie Derosa 2010) untersucht.</p> <p>Diese Studien sind jedoch nicht für einen indirekten Vergleich geeignet, da die Dosierung der Sulfonylharnstoffe nicht zulassungskonform erfolgte. In der Studie Derosa 2011 betrug die initiale Glimepirid-Dosierung 3-mal täglich 1 mg, nach 4 Wochen erfolgte eine Dosiserhöhung auf die Erhaltungsdosis von 3-mal täglich 2 mg. In der Studie Derosa 2010 lag die initiale Glibenclamid-Dosis bei 3-mal täglich 2,5 mg für vier Wochen, die Erhaltungsdosis betrug 5 mg<sup>32</sup> 3-mal täglich.</p> <p>Diese Titrations erfolgten unabhängig vom jeweils gemessenen Blutzuckerwert und ohne Berücksichtigung eines individuellen Hypoglykämierisikos. Alle Patienten wurden mit der maximal zugelassenen Dosierung von 6 mg/Tag Glimepirid bzw. 15 mg Glibenclamid/Tag behandelt.</p>

<sup>32</sup> In der Studie wurde die nicht mikronisierte Form verwendet. 15 mg entsprechen 10,5 mg der in Deutschland gängigen mikronisierten Form.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Es ist in der Literatur nicht auffindbar, dass der Baseline HbA1c-Wert die Hypoglykämiewahrscheinlichkeit bestimmt. Dieser Zusammenhang existiert nur für den Endpunkt HbA1c-Wert. Die von den IQWiG-Mitarbeitern formulierten Aussagen sprechen daher von einer völligen Inkompetenz, die diesen Argumentationsstrang völlig absurd erscheinen lässt.</p>	<p>Gemäß Fachinformation soll die Sulfonylharnstoff-Therapie jedoch einschleichend und mit einer niedrigen Dosierung erfolgen. Eine weitere Dosiserhöhung soll in Abhängigkeit von der diabetischen Stoffwechsellage schrittweise auf die therapeutisch erforderliche Dosis erfolgen.</p> <p>Somit entsprachen in den Studien Derosa 2011 und Derosa 2010 weder die initale Dosierung noch die Titration der Zulassung von Glimperid bzw. Glibenclamid. Darüber hinaus erscheint fraglich, ob tatsächlich für alle Patienten die maximale Sulfonylharnstoff-Dosierung erforderlich war, oder eine niedrigere Dosierung ausreichend gewesen wäre. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die intensive antidiabetische Therapie, wie sie in diesen Studien für die Sulfonylharnstoffe erfolgte, zu einer Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten der Sulfonylharnstoffe führt, wohingegen für Lixisenatid eine gegenüber der Fachinformation schonendere Aufdosierung erfolgte.</p> <p>Die Studien EFC10780 und Arechavaleta 2011 sind nicht für einen indirekten Vergleich geeignet, da sich die in den Studien beobachteten Patientenpopulationen studienübergreifend hinsichtlich des Alters, des Körpergewichts, des Ausgangs-HbA1c-Wertes und der Geschlechterverteilung voneinander unterscheiden. In der Studie EFC10780 wurden junge, übergewichtige Patienten eingeschlossen (mittleres Alter 43,4 Jahre (Sitagliptin/Metformin-Population) bzw. 42,7 Jahre (Lixisenatid-Population); mittlerer BMI: 36,8 kg/m<sup>2</sup>), während das mittlere Alter der Patienten in der Studie Arechavaleta 2011 deutlich höher bei ca. 56,3 Jahren und der mittlere BMI bei 29,7 (Sitagliptin/Metformin-Population) bzw. 30,2 kg/cm<sup>2</sup> in der Glimperid/Metformin-Population lagen.</p> <p>Insbesondere die Unterschiede im mittleren HbA1c-Wert zu Studienbeginn führen dazu, dass die resultierenden Therapieeffekte, u.a. hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, nicht valide interpretierbar sind, da davon auszugehen ist, dass ein Vergleich unterschiedlicher Patientenpopulatio-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nen und unterschiedlicher Therapiesituationen erfolgt. Dabei ist nicht allein der Unterschied der HbA1c-Werte zu Studienbeginn an sich zu kritisieren, sondern die damit in Zusammenhang stehenden zu erwartenden Unterschiede im Ausmaß der Blutzuckersenkung über den weiteren Studienverlauf und somit auch der Hypoglykämierisiken. So ist bei einem höheren HbA1c-Ausgangswert eine vergleichsweise stärker ausgeprägte absolute Senkung im Vergleich zu einem niedrigeren Ausgangswert möglich. Dies wird durch den Vergleich der durchschnittlichen HbA1c-Senkung durch den in beiden Studien EFC10780 und Arechavaleta 2011 verwendeten Brückenkomparator Sitagliptin plus Metformin bestätigt: Während in der Studie EFC10780 eine durchschnittliche HbA1c-Senkung unter Sitagliptin/Metformin von 0,7 % (HbA1c-Ausgangswert 8,1 %) erreicht wurde, betrug die Senkung in der Studie Arechavaleta 2011 (HbA1c-Ausgangswert 7,5 %) ca. 0,4 %. Die blutzuckersenkende Wirkung von Lixisenatid im Vergleich zu Glimepirid kann daher auf Basis dieses vorgelegten indirekten Vergleichs nicht bewertet werden. Auch die für den Brückenkomparator 2 beobachteten unterschiedlichen Hypoglykämieraten in den beiden Studien bestätigen den Einfluss unterschiedlicher HbA1c-Werte auf den Therapieeffekt: Während in der Studie Arechavaleta 2011 7 % der mit Sitagliptin plus Metformin behandelten Patienten (Brückenkomparator 2) eine symptomatische Hypoglykämie aufwiesen, sind es in der Studie EFC10780 im entsprechenden Vergleichsarm (Sitagliptin/Metformin-Arm) nur 2 %. Somit ist auch eine valide Bewertung der Hypoglykämien auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs nicht möglich. Ungeachtet dessen lagen die als Einschlusskriterium für die Studien EFC10780 und Arechavaleta 2011 gewählten unteren Werte des HbA1c von 7,0 % bzw. 6,5 % bereits in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war.</p> <p>Der Anteil der Patienten in der Studie Arechavaleta 2011, die einen HbA1c-Wert &lt; 7 % zu Studienbeginn aufwiesen, betrug 23 %. Insbesondere bei</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dr. h.c. H.U. Häring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	diesen Patienten - die in der Studie EFC10780 explizit nicht eingeschlossen wurden - kann eine Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sein. Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die studienübergreifende Heterogenität der Patientenpopulationen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte hat und die beobachteten Therapieeffekte somit nicht allein auf die eingesetzten Wirkstoffe, sondern auf die beschriebenen Unterschiede der Patientenkollektive zurückzuführen sind, so dass eine valide Interpretation der Ergebnisse daher nicht möglich ist.

## **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 Lixisenatid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 23. Juli 2013  
von 11.45 Uhr bis 12.48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Dippel  
Herr Novakovic  
Herr Prof. Dr. Paar  
Herr MSc Theobald

**Angemeldete Teilnehmer der Firma Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Frau Dr. Kretzschmar  
Frau Mathey

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

Herr Dr. Kress  
Frau Wilmer

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

Frau Dr. Jung  
Herr Otto

**Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Pahor  
Frau Orben

**Angemeldete Teilnehmerin der Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Palm

**Angemeldete Teilnehmer der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Schreeb  
Herr Dr. Mehlburger

**Angemeldete Teilnehmer der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz  
Frau Prof. Dr. Kellerer

**Angemeldete Teilnehmer des Universitätsklinikums Gießen (UKGM):**

Herr Prof. Dr. Dr. Bretzel

**Angemeldeter Teilnehmer der Universität Tübingen:**

Herr Prof. Häring

**Angemeldete Teilnehmer des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Dintsios  
Herr Dr. Rasch

**Angemeldete Teilnehmer des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken  
Frau Schäfer

Beginn der Anhörung: 11.45 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie ganz herzlich zur heutigen Anhörung im Rahmen eines Stellungnahmeverfahrens betreffend Lixisenatid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Basis der heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren ist eine Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Juni 2013. In dieser Dossierbewertung hat das IQWiG den Wirkstoff auf der Basis mehrerer Indikationen in Abhängigkeit von Vorbehandlungen klassifiziert und vier Gruppen gebildet, einmal den Wirkstoff plus Metformin, einmal den Wirkstoff plus Sulfonylharnstoff in zwei Teilpopulationen, dann plus Metformin und plus Sulfonylharnstoff, dann plus Basal-Insulin, gegebenenfalls plus Metformin. Das Ergebnis ist, grob zusammen gefasst, dass in keiner der vier Gruppierungen vom IQWiG ein Zusatznutzen gesehen wird, teilweise aufgrund der vorgelegten Studiendaten, die nicht aussagekräftig sind, teilweise auf der Basis der tatsächlich angestellten Vergleiche. Der pharmazeutische Unternehmer sieht dies in seinem Ursprungsdossier zumindest bei zwei Gruppen anders, als das IQWiG das in seiner Bewertung getan hat. Deshalb haben wir heute hinreichend Diskussionsstoff für diese Anhörung.

Wir haben heute eine Vielzahl von Personen, die anwesend sind. Ich will es salopp formulieren: Wir haben heute alle die hier sitzen, die auch in zwei Wochen hier sitzen, wenn wir die große Anhörung zu den Gliptinen haben.

Ich begrüße, bezogen auf das jetzige Verfahren, Herrn Dr. Dippel, Herrn Novacovic, Herrn Professor Dr. Paar und Herrn Theobald von Sanofi-Aventis, Frau Kretzschmar und Frau Mathy von Novo Nordisk, Herrn Dr. Kress und Frau Wilmer von Novartis, Frau Dr. Jung und Herrn Otto von Lilly, Frau Dr. Pahor und Frau Orben von AstraZeneca, Frau Dr. Palm von Bristol-Myers Squibb, Frau Dr. Schreeb und Herrn Dr. Mehlburger von Boehringer Ingelheim, Herrn Professor Dr. Gallwitz und Frau Professor Dr. Kellerer von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Herrn Professor Dr. Dr. Bretzel vom Uniklinikum Giessen, Herrn Professor Häring von der Universität Tübingen, Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch vom vfa sowie Herrn Dr. Wilken und Frau Schäfer vom BPI. Ich glaube, ich habe Sie alle genannt. Wenn ich jemanden vergessen haben sollte, dann bitte ich das für das Protokoll zu ergänzen.

Ich schlage vor, dass wir mit einem Vortrag von Sanofi zu den relevanten Punkten beginnen, wo Dissens herrscht, was Verwertbarkeit von Daten und inhaltliche Auswertungen der Daten angeht. Ich weise der guten Ordnung halber darauf hin – das muss ich jedes Mal tun, obwohl es jeder auswendig weiß –, dass wir ein Wortprotokoll führen. Benutzen Sie bitte Ihr Mikrofon, nennen Ihren Namen und die Institution, für die Sie sprechen. Ich weise darauf hin, dass wir die Stellungnahmen kennen. Ich bitte also darum, dass wir auf die Knackpunkte eingehen, die hier klar auf der Hand liegen.

Wer möchte beginnen? – Herr Professor Dr. Paar, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Sechs Millionen Diabetiker in Deutschland mit Typ 2: Basistherapie und das A und O sind Diät, Bewegung und Gewichtsabnahme – das steht außer Frage –, danach natürlich eine Therapie mit Tabletten, wobei Metformin inzwischen das wichtigste Medikament geworden ist. Hilft Blutzuckersenkung, oder hilft sie nicht? Mikrovaskulär, also an Augen, Nieren und Nerven, hilft sie nach UKPDS, Reduktion der Komplikationen um 25 Prozent. Makrovaskuläre Komplikationen, das ist eine bestehende Diskussion. Es gibt Studien, die darauf hinweisen. Es gibt auch enttäu-

schende Studien zur Blutzuckersenkung. Eine dieser Studien ist die ACCORD-Studie – sie hat hier in diesem Raum oft eine Rolle gespielt –, wo man nicht nur keinen positiven Effekt erreicht hat, sondern noch viel schlimmer: Man hat Patienten geschadet, man hat mehr Probleme gesehen. Nach allem, was man heute weiß, hing das möglicherweise damit zusammen, dass man den Blutzucker zu rasch zu tief gesenkt hat.

Jetzt könnte man nach den ersten Stichpunkten sagen: Man braucht keine neuen Antidiabetika mehr, das Thema ist durch. Eine Komplikation ist allerdings noch nicht endgültig gelöst. Dazu können die Kliniker viel mehr als ich sagen. Zu meiner klinischen Zeit war diese Frage nicht gelöst; ich glaube, sie ist auch heute nicht gelöst. Das ist die Unterzuckerung, das sind die Hypoglykämien. Ein weiteres Problem, das jeder kennt, der Diabetiker behandelt, vor allen Dingen wenn er sie mit Insulin behandelt, was sich in vielen Fällen nicht vermeiden lässt, ist die Gewichtszunahme bei den Diabetikern.

Wir haben heute eine Substanz, deren Entwicklung sieben Jahre vor AMNOG begonnen hat. Ein Hauptziel der Entwicklung auch dieser Substanz war, positive Effekte in Bezug auf Hypoglykämien zu haben. Naturgemäß ist das Phase-III-Programm noch nicht mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss abgesprochen gewesen. Damals gab es auch noch kein AMNOG. Somit sind wir heute wieder in der Situation, dass die Designs dieser Studie vor AMNOG geplant wurden. Ich werde abschließend auf eine Studie hinweisen, wo wir von Ihnen schon gelernt haben. Es läuft eine Phase-III-Studie gegen Bolus-Insulin, wo wir die Endpunkte, genau aufbauend auf Ihr Beratungsgespräch im Februar 2012, im Konzern besprochen haben und die Entwicklungsabteilung das so integriert hat. Das ist unterwegs.

Wir haben eine aktiv kontrollierte Studie in der Phase III. Die ist gegen Exenatide, einen Klassenkameraden, gelaufen, also auch gegen einen GLP-Rezeptor-Agonisten. Diese Studie wird von den meisten europäischen Erstattungsbehörden angeschaut. Wir haben im Konzern herumgefragt. In zehn Ländern werden GLP-Agonisten durchaus als eine Vergleichstherapie akzeptiert, in einem Land auch DPP-4.

Jetzt zu Ihren Möglichkeiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie; Sie hatten das angedeutet, Herr Hecken. Im Beratungsgespräch hatten Sie Sulfonylharnstoffe gesetzt; so muss man das wohl nennen. Nach Label ist das eine Option; da kann man gar nicht widersprechen. Wenn man allerdings das Labeling von Lixisenatid liest, stellt man fest, Lixisenatid ist bei Erwachsenen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basal-Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Aus unserer Sicht ergeben sich zwei Dinge, erstens etwas sehr Sinnvolles: Man greift nicht gleich zur Spritze, sondern man gibt Dinge vorher. Lyxumia muss gespritzt werden. Zweitens wird man solche Spritzen erst einsetzen, wenn die Basistherapie versagt hat. Jetzt gibt es Patienten, die Kontraindikationen gegen Sulfonylharnstoffe haben. Das sind gar nicht so wenige. Wir werden in diesem Raum wahrscheinlich nie herausbekommen, wie viele es genau sind. Aber es sind doch einige Patienten, so will ich es einmal sagen. Wir könnten uns bei diesen Kontraindikationspatienten zum Beispiel schwer in einer Studie mit Sulfonylharnstoff vergleichen, weil das kontraindiziert ist.

Wie sieht es mit Insulin als zweckmäßiger Vergleichstherapie aus? Wenn Diät, Bewegung, Gewichtsabnahme und Tabletten nicht gereicht haben, wird man Insulin einsetzen. Das ist genau die Situation, wo man zum Beispiel Lyxumia oder auch Exenatide einsetzen kann. Der

Gemeinsame Bundesausschuss hat sich 2008 mit genau dieser Frage befasst und hat einen Therapiehinweis zu Exenatide geschrieben, in dem es heißt:

Der Einsatz von Exenatide

– also auch einem GLP-Rezeptor-Agonisten –

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

– hier nennt der Gemeinsame Bundesausschuss den BMI größer 30 –

vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist.

Dieser Cutoff bei 30, den der Gemeinsame Bundesausschuss gesetzt hat, ist nach meiner Einschätzung – ich habe jedenfalls keine Studien gefunden – nicht strikt evidenzbasiert, er ist nicht aus RCTs ableitbar. Trotzdem würde ich aus meiner medizinischen Sicht – wir sollten das vielleicht noch diskutieren – ihn als Orientierungshilfe für ausgesprochen sinnvoll halten. Der Arzt kann es leicht sehen. Es sind gerade diese Patienten mit dem hohen BMI, die eine hohe Wahrscheinlichkeit haben, sehr hohe Insulindosen zu benötigen; das schreiben Sie auch in den Tragenden Gründen. Es sind auch die Patienten, die daher mit hoher Wahrscheinlichkeit noch weiter an Gewicht zunehmen. Das sind gerade die Patienten, wo die Nebenwirkung des Insulins, die Gewichtszunahme, wahrscheinlich am ehesten eine besondere Rolle spielt.

Ihr Therapiehinweis ist nach dem, was wir lesen können, in der Versorgungsrealität angekommen. Die GamSi-Daten des GKV-Spitzenverbandes zeigen, dass sich die Ärzte bei der Verordnung an diese regionalen Leitsubstanzquoten in den KV-Regionen halten. GLP-Rezeptor-Agonisten werden erst nach Versagen von Metformin und Sulfonylharnstoff und vor allem bei Patienten mit hohem BMI eingesetzt.

Eigentlich könnte man jetzt sagen: Wo ist das Problem? Das Problem liegt in der heutigen Anhörung – Sie haben das gesagt – in der Tat darin, dass doch Sulfonylharnstoffe – aus unserer Sicht: leider – als zweckmäßige Vergleichstherapie gesetzt sind. Wir haben uns bemüht, im Dossier indirekte Vergleiche gegen Sulfonylharnstoffe zu fahren, so will ich es einmal nennen, mit allen methodischen Problemen, obwohl – auch das muss ich sagen – wir das medizinisch schweren Herzens getan haben, weil wir eigentlich immer noch meinen, diese Substanzklasse wird nach Versagen von Sulfonylharnstoffen eingesetzt.

Die angeregte Entscheidungshilfe, bei einem BMI über 30 eher kein Insulin einzusetzen, ist in der Nutzenbewertung bisher nicht gewürdigt worden. Wahrscheinlich hängt es damit zusammen, dass man sagt: Es ist eine Empfehlung des Gemeinsamen Bundesausschusses, nicht RCT-basiert. Aber ich möchte trotzdem sagen: Ich halte es medizinisch, wenn man keine RCT-Daten hat – wir können es auch diskutieren –, vielleicht für eine ganz gute Orientierung. So haben wir das auch im Dossier dazustellen versucht. Ich will es mit dem neuen Gesetzestext, dem Dritten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften, versuchen zu sagen. Ich bin kein Jurist, aber das ist die klassische Situation, wo man sagt: Mehrere Alternativen sind denkbar, eigentlich ist die Gabe von Exenatide zweckmäßig. Insofern würden wir nochmals dafür werben wollen, auch heute diesen Vergleich gegen Exenatide in die Überlegung zum Zusatznutzen einzubeziehen.

Zurück zu unserem Dossier. Wie haben wir versucht, den Zusatznutzen nach Versagen von oralen Antidiabetika zu bewerben oder auch zu belegen?, wie man es nimmt. Wir haben natürlich keine direkten Studien. Ich möchte darauf hinweisen – wir haben durchgezählt –: Nach Versagen von oralen Antidiabetika findet man mindestens acht verschiedene Möglichkeiten, weiter vorzugehen. Ich nenne einmal die Abkürzungen: BOT, SIT, CT, ICT, das ganze jeweils mit OAD, einmal mit einem, einmal mit zwei OADs. Es ist ärztliche Entscheidung, manchmal vielleicht auch ärztliche Kunst, sich da festzulegen. Ich glaube nicht, dass man für alle denkbaren Optionen Vergleichsdaten hat, weder direkt noch indirekt. Also haben wir uns auf etwas festgelegt und haben verglichen: Lixisenatid plus Metformin plus SU versus Humaninsulintherapie plus Metformin plus SU. Warum gerade das? Erstens spielen diese Dreifachkombinationen in der Versorgungsrealität eine Rolle. Wir glauben, dass damit mehr als 50.000 Patienten aktuell behandelt werden. In schottischen und britischen Leitlinien, die auch für die pharmazeutische Industrie nicht die leichtesten sind, wird diese Sulfonylharnstofftherapie, die Fortsetzung, propagiert. Es gibt große Interventionsstudien – LAPTOP, APOLLO, 4T –, teilweise aus unseren Forschungsabteilungen, wo auch die Ethikkommissionen der Fortführung dieser Dreifachtherapie explizit zugestimmt haben, und wir sind der Meinung, dass fair nur dreifach gegen dreifach ist und dreifach gegen zweifach, wie teilweise diskutiert, eigentlich unfair ist. Ich persönlich war schon ein wenig erstaunt, dass sich das IQWiG so festgelegt hat, wo es doch gerade bei Dapagliflozin und Linagliptin sehr klar immer für faire Vergleiche plädiert hat. Eigentlich hatten wir gedacht, wir machen alles richtig, wenn wir dreifach gegen dreifach vergleichen. Aber es war wohl nicht so.

Was ist herausgekommen? Im indirekten Vergleich haben wir 40 Prozent weniger bestätigte symptomatische Hypoglykämien. Jetzt kann man natürlich sagen: Indirekte Vergleiche haben methodische Probleme. Das würde ich auch nie leugnen. Das kann man auch nicht, wenn man wissenschaftlich ausgebildet ist. Trotzdem ist eine 40-prozentige Reduktion symptomatischer Hypoglykämien und bestätigter Hypoglykämien nicht wenig. Wir werden wahrscheinlich gleich noch auf das Thema Ausgangs-/End-HbA1c kommen. Deswegen spare ich mir das jetzt. Selbst wenn ein Teil dieser 40 Prozent nicht stimmt, so stimmt doch ein Teil und ist darauf zurückzuführen, dass diese Substanzklasse den Blutzucker so senkt, wie er dann ist. Bei einem Blutzucker von 300 mg/dl wirkt die Substanzklasse stärker als bei einem Blutzucker von 150 mg/dl. Was das Gewicht betrifft – das ist in diesem Fall Nebenschauplatz –, gibt es auch hier einen Gewichtsunterschied von immerhin 3,6 kg zugunsten des Lixisenatid.

Wie sieht es mit randomisierten aktiv kontrollierten Studien aus? IQWiG und G-BA und AkdÄ haben recht, dass man das machen muss. Wir haben eine Studie laufen, in der Lixisenatid versus Bolus-Insulin nach Versagen von Basal-Insulin untersucht wird. 22 Länder, 500 Patienten eingeschlossen, und der Endpunkt ist, wie ich eben schon gesagt habe, genau der, den wir in der Beratung von Ihnen gehört und bekommen haben. Diese Schularbeit werden wir Ende nächsten Jahres abgeschlossen haben. Outcomestudien halten wir für absolut essenziell. Die FDA sieht das genauso. Das ist auch der Grund, dass die ELIXA-Studie läuft. Alle Details zur Studienplanung finden Sie transparent sowohl im Internet als auch in unserer Stellungnahme. Zusammengefasst: 6.000 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, akutes Koronarsyndrom. Mit Datum vom 25. Juni sind 5.200 Patienten eingeschlossen. Primäre Endpunkte sind Tod aus kardiovaskulärer Ursache: Herzinfarkt, Schlaganfall oder erneutes akutes Koronarsyndrom. Es sind also harte Endpunkte. Auch diese Ergebnisse werden Ende nächsten Jahres erwartet.

Ein Zwischenergebnis ist schon jetzt bekannt. Wenn Sie sich im IQWiG und im G-BA auf diese Anhörung vorbereitet haben, werden Sie gesehen haben, dass Lixisenatid von der FDA zur Zulassung akzeptiert worden ist, und zwar um den Jahreswechsel herum, im Februar. Das war nur mit einer Interim-Analyse der ELIXA-Studie möglich. Die Daten sind für die FDA entblindet. Ich kenne sie nicht, und keiner von Sanofi kennt sie. Aber die Tatsache, dass die FDA diese Zulassung angenommen hat, ist ein indirekter Hinweis darauf, dass bisher diese Studie, was die Safety betrifft, zufriedenstellend verläuft.

Unsere Bitte daher abschließend. Wir bitten den Unterausschuss, alle vorgelegten Daten zu bewerten und nicht aus rein formalen Gründen einzelne Ergebnisse auszuschließen. Es gibt wirklich sehr viele verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien. Es wird nie möglich sein, gegen alle diese Therapieoptionen Direktvergleichsstudien durchzuführen. Wir sind aufgrund der vorgelegten Daten wirklich davon überzeugt, dass Patienten nach Versagen von Metformin und Sulfonylharnstoff und – bei aller Schwierigkeit dieses Grenzwertes – bei hohen BMI einen Zusatznutzen von einer Therapie mit Lyxumia haben. Der Zusatznutzen liegt in allererster Linie in der Vermeidung von Hypoglykämien. Auch ist es nicht eine Substanz – das sage ich noch einmal –, die alle Patienten benötigen, sondern es gibt einzelne Patienten, die besonders davon profitieren. Die Direktvergleichsstudie, um den Hypoglykämievorteil zu zeigen, läuft. Sie wird mit dem Endpunkt durchgeführt, wie Sie das vorgeschlagen haben. Die Outcomestudie ist unterwegs. Ich habe schon gesagt: Die Annahme des Zulassungsantrags bei der FDA ist auch auf diese Interim-Daten zurückzuführen. – Vielen Dank für die Möglichkeit, das darzustellen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Paar. – Gibt es dazu Fragen? – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank für die Ausführungen, Herr Paar. Ich denke, Sie haben ganz richtig darauf hingewiesen, dass wir uns hier primär über die Hypoglykämien unterhalten, die diese Präparate verursachen. Gerade aus diesem Grunde ist mir unverständlich, warum Sie jetzt erneut davon sprechen, dass wir die indirekten Vergleiche aus formalen Gründen abgelehnt haben. Zunächst einmal sieht die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vor, dass indirekte Vergleiche vorgelegt werden können, wenn keine Direktvergleichsstudien da sind. In dieser Situation sind wir hier. Es wird aber ganz eindeutig darauf hingewiesen, dass nur solche Studien herangezogen werden können, die sich für diesen Vergleich eignen. Genau diese Prüfung haben wir vorgenommen. Dabei sind wir mitnichten formal vorgegangen, sondern wir haben uns genau diese Studien inhaltlich angeschaut, um zu prüfen, ob sie geeignet sind, zum Beispiel speziell die Frage: Hat das neue Präparat einen Vorteil bezüglich der Hypoglykämien?, zu beantworten. Sie haben unseren Bericht sicher sorgfältig gelesen; davon gehe ich aus. Dann sehen Sie, dass genau diese Frage dazu geführt hat, dass wir die indirekten Vergleiche nicht berücksichtigen konnten, weil in den Studien, die in diese indirekten Vergleiche eingegangen sind, das Hypoglykämierisiko ein ganz anderes war als in den Studien, die mit Ihrem Präparat vorgenommen wurden.

Dieser indirekte Vergleich ist deshalb nicht geeignet, die Frage zu beantworten: Gibt es unter dem neuen Präparat weniger Hypoglykämien als unter den Therapiealternativen? Wenn wir die Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen heranziehen, ist das im Grunde genommen ein falsches Ergebnis. Wir machen damit eine falsche Aussage zum Zusatznutzen. Das würde gegebenenfalls zu falschen Therapieentscheidungen führen. Das wäre aus meiner Sicht ein patientenrelevanter Schaden. Ich kann deshalb – vielleicht noch einmal – nicht nachvoll-

ziehen, dass hier erneut argumentiert wird, dass wir aus formalen Gründen diese indirekten Vergleiche abgelehnt haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Paar dazu.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):** Erst einmal haben Sie recht, und ich ziehe das Wort „formal“ zurück. Ich ärgere mich, dass ich es gebraucht habe. Denn ich hatte es genau so nicht gemeint. Ich meinte etwas anderes. Ich will mich auch gar nicht entschuldigen. Ich meinte, diese Studien sind deutlich vergleichbarer, trotz unterschiedlicher Designs und trotz unterschiedlicher Ausgangs-HbA1c-Werte, als Sie das hinterher gewertet haben. Wir kommen also zu einem anderen Ergebnis: Kann ich diese Studien miteinander vergleichen und in einen indirekten Vergleich tun? Das Wort „formal“ war fehl am Platze.

Der Punkt ist – wir haben das gestern in der Vorbereitung noch einmal gemacht –: Wir haben, was die Bewertung von blutzuckersenkenden Substanzen zwischen IQWiG und Sanofi angeht, eine recht lange gemeinsame Geschichte, wir haben zusammen viele Jahre über Lantus diskutiert. Wir haben damals – das ist mir gestern in Erinnerung gekommen – bei Lantus eine Studie vorgelegt, die eine ganz wichtige Rolle gespielt hat. Das war eine Studie von Mullins et al. Da hat man sich genau der Frage gewidmet: Was passiert eigentlich, wenn das End-HbA1c in einer Studie 8 ist oder wenn das End-HbA1c in einer Studie 7 ist? Natürlich hat das IQWiG recht, und Sie haben recht, dass das per se Unterschiede bei Hypoglykämien erklären wird. Mein Punkt ist aber ein ganz anderer. Der indirekte Vergleich zeigt circa 40 bis 50 Prozent Unterschied zugunsten von Lixisenatid.

Selbst wenn man das Design abzieht und sagt: Das stimmt, da ist ein Fehler drin, kann man nach den älteren Daten vielleicht 20 Prozentpunkte abziehen. Dann bleiben aber noch 30 Prozent. Das ist das, wofür ich werben wollte. Das ist in der Tat nichts Formales, sondern das ist etwas Inhaltliches. Da haben Sie recht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Paar. – Herr Novakovic.

**Herr Novakovic (Sanofi-Aventis):** Ich möchte auf das Argument der Unterschiedlichkeit eingehen. Das, was vom IQWiG schriftlich dargelegt wurde, basiert auf den Ausgangswerten. Wir möchten aber darauf hinweisen, dass es vielleicht sinnvoll ist, sich auch die Endwerte in diesen Studien anzusehen. Denn die Endwerte zur Hypoglykämiedefinition korrelieren die Wahrscheinlichkeit über die Hypoglykämiewahrscheinlichkeit. Wenn man sich dann die Studien für die entsprechenden indirekten Vergleiche genauer ansieht – ich möchte dieses Gremium nicht langweilen, indem ich jeden einzelnen Wert herunterlese; das kann ich gerne nachholen –, sei es für Derosa, sei es für Robbins/Ligthelm, dann sieht man, die Unterschiede sind nicht so groß. Sie sind vorhanden. Das liegt in der Natur des indirekten Vergleiches: Best Available Evidence. Was richtig ist: die Bemessungsgrundlage, die IQWiG voraussetzt, wie die Differenzen zu definieren sind, damit eine Studie eingeschlossen ist oder nicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Wieseler dazu.

**Frau Dr. Wieseler:** Wichtig ist natürlich nicht nur der Endpunkt der Studie, sondern auch der Verlauf der Studie. Abhängig von Ihrem Ausgangs-HbA1c haben Sie andere Verläufe, andere Unterschiede und damit auch andere Hypoglykämierisiken.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Theobald, bitte.

**Herr Theobald (Sanofi-Aventis):** Es geht hier um das Kriterium Ähnlichkeit von Studien bei indirekten Vergleichen. Bei Metaanalysen geht es um die Homogenität der Ergebnisse, und bei indirekten Vergleichen geht es um die Ähnlichkeit der Studien. Sie haben gesagt, unsere Studien wären den anderen nicht ähnlich. Das stimmt teilweise nicht. In einem Anwendungsgebiet war in unserer Studien zum Beispiel der Ausgangs-HbA1c mit allen anderen Studien gleich. Nur bei einer anderen Studie war der Ausgangswert etwas niedriger. Bei indirekten Vergleichen werden Effekte verglichen. Sie haben in Ihrem Papier von der GMDS/IBS selber geschrieben, dass die Untersuchung der Ähnlichkeitsannahme sehr subjektiv ist. Es gibt also keine offiziellen Kriterien: Wann sind Studien ähnlich, wann ist der HbA1c-Ausgangswert wirklich verschieden? Im Endeffekt schaue ich mir in einer Studie einen Effekt an, zum Beispiel ein Odds Ratio von Hypoglykämien, und vergleiche das mit einem Odds Ratio in einer anderen Studie. Ich betrachte jetzt nicht die Hypoglykämieraten selbst, sondern nur den Unterschied, durch ein Odds Ratio ausgedrückt.

Insgesamt, wie gesagt, ist die Ähnlichkeitsprüfung sehr subjektiv. Wir sind halt anderer Meinung als das IQWiG. Wir halten die Studien doch für ähnlich.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Theobald. – Herr Häring, bitte.

**Herr Prof. Häring (Universität Tübingen):** Ich möchte auf Ihre Ausführungen, verehrte Kollegin, zur Bedeutung des Start-HbA1c und des End-HbA1c für die Hypoglykämievergleichbarkeit eingehen. Ihre Aussage ist meiner Meinung nach durch Daten nicht gedeckt. Es gibt bei den vorliegenden HbA1c-Ausgangswerten keine Beziehungen zur Hypoglykämiehäufigkeit. Aus der Pathophysiologie geht ganz klar hervor, dass vergleichbare Hypoglykämievoraussetzungen dann erreichbar sind, wenn in den Tagebereich titriert wurde. Zum Tagebereich hat der End-HbA1c eine Beziehung, aber der Anfangs-HbA1c an und für sich fast gar nicht. Das fiel mir in Ihrem Bericht eben auf. Deswegen bin ich hauptsächlich hergekommen. Das ist eine grundsätzlich pathophysiologisch falsche Interpretation dieser Daten. Da die Hypoglykämie aus meiner Sicht der wesentliche noch zu lösende Punkt in der Diabetestherapie ist, ist es sehr wichtig, dass man einmal pathophysiologisch international akzeptierte Standards für diese Analyse ansetzt. Das ist nicht der Anfangs-HbA1c-Wert, wie in Ihrem Gutachten geschrieben ist. Das ist der End-HbA1c. Sauber ist eigentlich, die letzten 12 Wochen HbA1c-Raten mit Hypoglykämieraten zu vergleichen. Ich habe also eine ernstzunehmende methodische Kritik an Ihrem Gutachten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, möchten Sie auf diesen Punkt eingehen, weil das unmittelbar an Sie adressiert und relevant ist?

**Frau Dr. Wieseler:** Ich kann nur den Punkt wiederholen, den ich schon vorhin genannt habe: dass es in der Studie um den gesamten Verlauf des HbA1c geht.

**Herr Prof. Häring (Universität Tübingen):** Darf ich erwidern?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, machen Sie das.

**Herr Prof. Häring (Universität Tübingen):** Der Anfangsverlauf eines Abfalles von HbA1c und Fasting Blood Glucose in den ersten zwei, drei Wochen bis zu zwölf Wochen erzeugt

noch gar keine Hypoglykämie. Also ist er nicht relevant. Das kann ich Ihnen an vielen Daten nachweisen. Relevant wird der Level dann, wenn Sie in den Bereich kommen, wo Undulationen des Blutzuckers nach unten zu einer Hypoglykämie führen können. Das ist bei einer Fasting Blood Glucose von 180 quasi unmöglich. Deswegen ist Ihre Argumentation pathophysiologisch nicht nachzuvollziehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler noch einmal.

**Frau Dr. Wieseler:** Das deckt sich insofern nicht mit den Daten, die wir in einer ganzen Reihe von Bewertungen gesehen haben, wo wir gerade in der Anfangsphase, wo es zur schnellen Blutzuckerabsenkung kommt, verstärkt Hypoglykämien sehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Paar.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):** Ich bin durchaus der Meinung, dass in den indirekten Vergleichen Potenzial steckt, dass man einen Effekt über- oder unterschätzt. Wir wissen wahrscheinlich beide nicht, Frau Wieseler, ob ich ihn über- oder unterschätze. Die Frage ist jetzt nur: Bleibt von dem indirekten Vergleich am Ende mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit noch ein Hypoglykämieunterschied übrig oder nicht? Da spricht viel Literatur dafür, dass das sehr wahrscheinlich ist. Deswegen wäre unsere Bitte, das im Zweifel für den Angeklagten zu werten und zu sagen: Das stimmt schon; es ist nicht ganz unwahrscheinlich, dass ein Hypoglykämievorteil übrig bleibt. Ich lehne mich nicht zurück und sage: Damit ist das Thema durch. Denn sonst würde nicht gerade diese Studie gegen Bolus-Insulin laufen. Das ist immer hypothesengenerierend. Das muss im direkten Vergleich verifiziert werden. Diese Vergleiche sind unterwegs. Aber der Angeklagte hat eine Pharmakologie. Diese Pharmakologie sagt, dass die Blutzuckersenkung anders ist als bei Insulin. Sie richtet sich in der Stärke nach dem Ausgangs-HbA1c. Das spricht dafür, dass diese 40, 50 Prozent kein Zufall sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Herr Paar, Sie und auch der Wirkstoff sind kein Angeklagter. Sie werden hier freundlicher behandelt als im Strafgericht. Es geht auch nicht um die Frage, ob etwas schlecht ist, sondern es geht um die Frage, ob etwas besser ist als etwas, was ohnehin schon gut ist. Das ist der feine Unterschied. – Herr Gallwitz, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Ich wollte die Argumente von Herrn Häring unterstützen und diesbezüglich daran erinnern, dass es gerade in der ACCORD-Studie, die heute schon erwähnt wurde, nicht so war, dass die Menschen, die einen höheren HbA1c-Wert hatten, weniger Hypoglykämien hatten. Ähnliche Daten wurde dieses Jahr auf einem amerikanischen Diabeteskongress gezeigt, die das untermauern. Eines fand ich eine sehr interessante Studie, ähnlich aufgelegt wie die eine Studie, die jetzt Sanofi noch nachliefert, zur Intensivierung einer Insulintherapie im Vergleich zu einem Basal-Insulin plus GLP-1-Rezeptor-Agonist, die ganz klar gezeigt hat: weniger Hypoglykämien in der Kombinationstherapie GLP-1-Rezeptor-Agonist und Insulin.

Zum Zweiten ist noch aus dem Sulfonylharnstoffarm einer Studie zu berichten, an der ich auch beteiligt war. Das war der Vergleich Linagliptin als Add-on zu Metformin versus Metformin plus Add-on Glimperid. Hier war es so, dass die Hypoglykämieinzidenz völlig unabhängig vom Ausgangs-HbA1c war und zum anderen unabhängig von der Glimperiddosis, die eingesetzt wurde. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Gallwitz. – Fragen, Wortmeldungen? – Frau Malack.

**Frau Malack:** Sie hatten angemerkt, dass ein Vergleich einer Zweifachtherapie gegenüber einer Dreifachtherapie einen – so hatten Sie, glaube ich, gesagt – unfairen Vergleich darstellen würde. In ihrer Stellungnahme merken Sie an, dass die alleinige Verwendung von Sulfonylharnstoff im Lixisenatidarm für Lixisenatid nachteilig wäre. Da stellt sich für mich die Frage, warum ich eine nachteilige Therapie auch in dem Vergleichsarm einsetzen sollte.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):** Ich glaube, man muss zwei Dinge unterscheiden. Das eine ist die Frage, was medizinisch sinnvoll oder vielleicht weniger sinnvoll ist oder wofür man sich als Arzt entscheidet. Das Zweite ist, wie man methodologisch einen indirekten Vergleich durchführt. Ich kann nur wiederholen: Ich bin von der Ausbildung her Arzt. Ich tue mich bei Lixi plus Met plus SU medizinisch und von der Indikationsstellung her schwer. Ich würde das bei vielen Patienten auch so nicht einsetzen. Aber für den indirekten Vergleich – es wird immer gefordert, Äpfel mit Äpfeln zu vergleichen – haben wir das gewählt. Ich verstehe, dass Sie da einen Widerspruch sehen. Er hängt einfach damit zusammen, dass die medizinische Antwort eine andere sein kann als das methodische Herangehen an einen indirekten Vergleich. Das ist der Grund.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ist die Frage aus Ihrer Sicht beantwortet, Frau Malack?

**Frau Malack:** Ja, sie ist beantwortet. Ich kann aber dem Patienten in der Studie nicht schaden, damit der methodologische Vergleich sauber ist.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):** Das empfinde ich als eine gewisse Steilvorlage. Es ist ein indirekter Vergleich mit bereits durchgeführten Studien. Einen prospektiven Vergleich – jetzt verstehe ich Ihre Frage – würde ich so auch nicht durchführen. Das würde bei mancher Ethikkommission wahrscheinlich auch ein Problem geben. Noch einmal: Wir sind in dieser Situation – deswegen habe ich das einleitend gesagt –, das Studienprogramm wurde vor AMNOG geplant. Das ist der Grund, warum wir das jetzt vorgelegt haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Direkt dazu, Frau Kellerer.

**Frau Prof. Dr. Kellerer (DDG):** In diesem Zusammenhang möchte ich anführen, dass ich es eigentlich überhaupt nicht verstehe, warum vom IQWiG die Dreifachtherapie von Metformin, Sulfonylharnstoff und Basal-Insulin als nicht medizinisch sinnvoll angesehen wurde. Das war die Fragestellung 3. Ich möchte nur darauf hinweisen, dass es ohnehin kaum wissenschaftliche Daten gibt. Sie alle kennen das DMP. Im DMP wird primär Metformin, dann Sulfonylharnstoff gegeben. Wenn das nicht ausreicht, ist es gängige Praxis, dass die Ärzte, vornehmlich Hausärzte, Insulin, und zwar vor allem Basal-Insulin, einsetzen, und zwar als Add-on zu Metformin und Sulfonylharnstoff. Das ist gängige Praxis. Wenn wir uns die Verordnungszahlen anschauen, sehen wir: Das ist Behandlungsrealität bei einer großen Gruppe von Typ-2-Diabetikern in Deutschland.

Ganz abgesehen davon ist es so, dass sowohl nationale als auch internationale Leitlinien diese Dreifachtherapien in keiner Weise explizit ausschließen. Ich würde sagen, bis vor kurzem gab es keine Daten dazu, die besagen würden, dass diese Therapie im Zweifelsfall mehr oder weniger sinnvoll als andere Dreifachkombinationen ist. Da – das muss ich ganz

ehrlich sagen – kann ich nicht nachvollziehen, warum man in diesem Fall bei der Dreifachtherapie gesagt hat, sie ist medizinisch nicht sinnvoll, auf der anderen Seite scheint Lixisenatid, Sulfonylharnstoff und Metformin als Dreifachtherapie sinnvoll. Da sehe ich ein Ungleichgewicht. Es entspricht auch überhaupt nicht der Behandlungsrealität in Deutschland.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kellerer. – Direkt dazu, Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Wir beziehen uns da auf die aktuelle Leitlinie, die diese Therapie nicht empfiehlt.

Ich möchte vielleicht zu dem Vorschlag von Herrn Paar zurückkommen. Ich würde gerne mit Ihnen den indirekten Vergleich zu der Fragestellung Lixisenatid plus **Basal-Insulin** plus gegebenenfalls Metformin anschauen. Was mir da zunächst nicht klar ist, ist, warum Sie in diesen indirekten Vergleich die Studien, in denen zusätzlich Glitazone gegeben wurden, eingeschlossen haben. Da hätte ich eher als Basis die GetGoal, die Robbins und Fritsche gesehen, einfach von der Vergleichbarkeit der eingesetzten Therapien her.

Dann taucht das Problem auf, dass wir die Populationen nicht für hinreichend vergleichbar halten. Wir sehen die Unterschiede in den Ausgangs-HbA1c-Werten. Jetzt wurde daraufhin gewiesen, dass das nicht so relevant ist, weil es wenig Einfluss auf die Hypoglykämien hat. Dann ist mir allerdings nicht klar, warum in den Vergleichsgruppen zum Beispiel von GetGoal und Robbins so unterschiedliche Hypoglykämieraten auftauchen. Wir haben in GetGoal 22 Prozent in der Kontrollgruppe und in Robbins 48 Prozent Hypoglykämien in der Kontrollgruppe. Das sind doch relevante Unterschiede. Vielleicht können Sie dazu nochmals Stellung nehmen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer antwortet? – Herr Dippel.

**Herr Dr. Dippel (Sanofi-Aventis):** Vielleicht kann ich ein bisschen Struktur in die Diskussion bringen. Wir haben insgesamt drei indirekte Vergleiche eingereicht. Es besteht momentan die Gefahr, dass wir die Einzelheiten dieser drei indirekten Vergleiche vermischen. Die muss man alle für sich separat betrachtet analysieren. Ich würde erst einmal aufgreifen, was meine Vorrednerin, Frau Kellerer, gesagt hat. Zunächst einmal gilt es die Frage zu klären: Warum wurde der indirekte Vergleich im Teilanwendungsgebiet 3 vom IQWiG nicht inhaltlich bewertet? Er wurde deswegen nicht inhaltlich bewertet, weil das IQWiG der Meinung war, wir hätten die zweckmäßige Vergleichstherapie verfehlt. Wir haben aber gerade festgestellt, dass die Kombination aus Metformin, Sulfonylharnstoff und Insulin, in diesem Fall Basal-Insulin, eine versorgungspolitisch relevante Therapie ist, dass sie von mehreren Leitlinien unterstützt wird, dass es große Interventionsstudien gibt wie beispielsweise die 4T-Studie oder die APOLLO- und die LAPTOP-Studie, die alle von Ethikkommissionen genehmigt wurden, wo diese Dreifachtherapie gegen einen Komparator getestet wurde. Vielleicht sollten wir der guten Ordnung halber erst einmal mit diesem Teilanwendungsgebiet 3 fortfahren und die Frage klären: Warum wurde das nicht inhaltlich bewertet?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Weil es nicht der Vergleichstherapie entspricht.

**Frau Dr. Wieseler:** Genau. Das entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, und wir konnten der Argumentation des Herstellers hier nicht folgen, dass diese Drei-

fachtherapie eine relevante Therapie ist, unter anderem auch, weil sie in den Leitlinien nicht empfohlen ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Dippel dazu.

**Herr Dr. Dippel (Sanofi-Aventis):** Dann würde ich zunächst darum bitten, zu sagen: In welcher Leitlinie wird diese Therapie nicht empfohlen? Das sollte man hier schon benennen. Es gibt, wie gesagt, eine Reihe von Leitlinien, die das empfehlen. Das haben wir in unserer Stellungnahme gesagt. Wir streiten nicht ab, dass die Therapie NPH plus Metformin plus Sulfonylharnstoff nur eine von mehreren möglichen Vergleichstherapien ist. Aber es ist eine relevante und in der Versorgungsrealität gelebte Therapie. Natürlich könnte man auch gegen andere Vergleichstherapien prüfen, aber Herr Paar hat auch schon gesagt, es gibt einen Strauß von Möglichkeiten, nach OAD-Versagen weiterzutherepieren. Es ist fast unmöglich, als Hersteller alle diese Prüfungen durchzuführen und dann auch noch in direkten Vergleichen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Möchten Sie direkt dazu etwas sagen, Frau Wieseler, oder gehen wir nicht besser der Reihe nach vor? Oder wollen Sie jetzt in eine Privatdiskussion eintreten?

**Frau Dr. Wieseler:** Nein. Ich denke, wir haben das in unseren Bericht geschrieben. – Vielleicht zu den Leitlinien. Es war die Nationale Versorgungs-Leitlinie und die der amerikanischen und europäischen Diabetes-Associations.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich will nur feststellen, wir haben eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Wir haben das beraten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie ist von uns gesetzt, Punkt. Ob das richtig ist oder nicht, kann man an geeigneter Stelle diskutieren. Insofern braucht sich das IQWiG für eine von uns gesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht zu rechtfertigen. – Nur damit das, bei aller Freundschaft, in der Diskussion hier steht. Ob das richtig ist oder nicht, ist eine Frage, die wir faktisch immer zu beantworten haben.

Wir gehen jetzt der Reihe nach weiter vor. Frau Schäfer.

**Frau Schäfer (BPI):** Meine Punkte wurden schon genannt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dann kommt her Bretzel dran.

**Herr Prof. Dr. Dr. Bretzel (Uniklinikum Giessen):** Ich möchte die Argumentation von Frau Kellerer und Herrn Dippel unterstreichen. Es ist absolute Realität. Man stelle sich den praktischen Arzt vor. Er hat nach Leitlinie in der Regel die erste Option zu wählen. Das ist das Metformin. Wenn mit Metformin das Ziel-HbA1c nicht erreicht wird, greift er zu einer zweiten Substanz mit mehr prandialer Wirkung. Das ist der Sulfonylharnstoff. Wenn das ausgereizt ist, geht er zur dritten Option und nimmt ein Basal-Insulin. Es macht natürlich keinen Sinn, das vom IQWiG in der Regel favorisierte Mischinsulin zu geben, sondern es macht nur Sinn, ein Basal-Insulin zu geben, idealerweise ein Basal-Insulin-Analogon.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Kellerer. – Ich möchte allerdings davor warnen, dass wir jetzt eine verbandsintern zu führende Leitliniendiskussion beginnen.

Das können wir nicht. Wir können vielleicht als Windfall Profit in den Tragenden Gründen neue Diabetesbehandlungsleitlinien definieren.

**Frau Prof. Dr. Kellerer (DDG):** Vielleicht darf ich noch ergänzen, Herr Hecken, der guten Ordnung halber, zumal ich auch Leitlinienbeauftragte der DDG bin. Frau Wieseler, es ist explizit nicht so, dass die Dreifachtherapie ausgeschlossen wird. Wie sinnvoll oder wenig sinnvoll etwas ist, darüber kann man sicher lange diskutieren. Aber sie ist weder im ADA/EASD-Statement explizit ausgeschlossen noch in der NVL, die derzeit gar nicht als offizielle Version vorliegt. Auch letzten Oktober, als Sie sich darauf bezogen haben, war sie nicht explizit ausgeschlossen.

Alles Für und Wider ist differenziert diskutiert worden, für welche Patienten usw. usf. Da kann man sicher lange diskutieren, aber es ist Behandlungsrealität, und es ist eine relevante Gruppe. Deswegen würde ich diesen Vergleich schon heranziehen. Dass es medizinisch nicht sinnvoll ist, geben, mit Verlaub, die Leitlinien nicht wieder. Das fällt unter individualisierte Therapie. In Deutschland ist es eine ganz erhebliche Gruppe, die diese Dreifachtherapie noch hat, nicht zuletzt auch wegen der DMPs. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herr Paar, wollen Sie unmittelbar dazu etwas sagen? Ich habe noch einige andere Wortmeldungen vorliegen, aber wenn Sie unmittelbar dazu replizieren möchten, würde ich Sie vorziehen.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):** Herr Hecken, Sie haben recht, wenn Sie uns mahnen, wir sollten den Ball flach halten. Es war auch nicht gemeint, dass wir die Setzung einer Vergleichstherapie kritisieren. Es ist schon völlig klar, dass das so passiert. Ich glaube aber auch, wenn man sich das rational anschaut, stellt man fest, dass das bei Diabetes nicht ganz einfach ist. Es gibt unheimlich viele verschiedene Optionen; wenn Sie sich die aufmalen, sind es sehr viele Kästchen. Auch in den Dokumenten von Ihnen nach der Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und denen im Internet gibt es gewisse Modifikationen. Denn es ist einfach schwierig. Man wird dort einmal ein „gegebenenfalls mit“, einmal ein „gegebenenfalls ohne“ finden. Wir wollen das nicht kritisieren. Mir ist ganz wichtig, dass Herr Theobald gleich noch methodisch etwas zu der Frage von Frau Wieseler sagt; denn das steckt letztendlich dahinter: Vergleichen Sie bei den unterschiedlichen Hypoglykämieraten nicht Äpfel mit Birnen? Herr Theobald kann das besser ausdrücken als ich. Aber ich glaube, er wird wieder darauf kommen, dass wir Odds Ratios vergleichen und im Prinzip genau das der indirekte Vergleich ist. Er kann das besser erklären. Aber noch einmal: Wir akzeptieren natürlich, dass Sie eine Vergleichstherapie setzen. Aber wann sollen wir es noch einmal diskutieren, wenn nicht heute? Das hat vielleicht unser Engagement gerade bei Herrn Dippel etwas befördert.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wir schätzen Ihr Engagement. Wir kennen uns lange genug, dass wir uns wechselseitig im Engagement bremsen. Dass es schwierig ist, ist klar. Wenn man sich allein die Diagramme anschaut, die in diesem Dossier sind, dann merkt man einfach, dass es nicht simpel ist. – Als nächstes spricht Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich fasse mich ganz kurz, weil Sie das schon etwas entschärft hatten. Ich wollte nur noch darauf hinweisen, dass wir natürlich die zweckmäßige Vergleichstherapie überprüfen – das ist klar –, aber auch darauf hinweisen, dass die Frage, ob etwas in der Praxis angewendet wird, wenn das überhaupt belegt werden kann, nicht das Entscheidende

sein kann. Denn es werden auch Dinge angewandt, die nicht evidenzbasiert sind, wie Sie sicher wissen. Die Frage, ob etwas in der Leitlinie explizit ausgeschlossen wurde, kann gar kein Kriterium sein. Danach könnte man alles nehmen, was in der Leitlinie nicht erwähnt wird. Uns hilft es natürlich, wenn wir auf Punkte hingewiesen werden, die wir vielleicht nicht berücksichtigt haben. Aber auf dieser Ebene hilft es nicht weiter.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Müller. – Herr Dintsios.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Ganz schnell zwei Kommentare. Frau Wieseler hat auf den Verlauf der Hypoglykämien hingewiesen, wie sie sich in den Studien gestalten, auch auf das Phänomen, dass sie vor allem am Anfang gehäuft auftreten. Das mag sein. Aber es gab auch Fälle – ich erinnere an die Linagliptin-Bewertung, wo es eine bimodale Verteilung gab und wir nach etlichen Wochen noch einmal das Phänomen hatten. Deswegen würde ich es nicht dabei belassen; denn sonst entsteht der falsche Eindruck, dass alle Hypoglykämien gleich beim Intensivieren bzw. Titrieren entstehen. Das wäre dann interventionsbezogen. Das möchte ich schon richtigstellen.

Herr Hecken, ich bin Ihrer Auffassung, dass Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie setzen. Das ist rechtlich auch so vorgesehen. Nichtsdestotrotz gab es in der Vergangenheit Fälle, wo das IQWiG sie anders operationalisiert hat. Ich nenne ein Beispiel: Rilpivirin. Da haben Sie etwas gesetzt. Das IQWiG hat das nicht voll übernommen, hat die Diskussion etwas modifiziert, etwas anders operationalisiert. Das heißt, einen gewissen Gestaltungsfreiraum sehe ich schon in der Empirie, so wie ich sie hier angetroffen habe.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Theobald.

**Herr Theobald (Sanofi-Aventis):** Es geht um die Frage von Frau Wieseler. Es war jetzt allerdings ein anderes Teilanwendungsgebiet, nämlich Lixi plus Basal. Ausgangspunkt war, dass in der GetGoal-Studie die HbA1c-Werte sowohl bei Lixi plus Basal als auch bei Basal alleine bei 8,4 lagen, in der Robbins-Studie bei Mischinsulin bei 7,8 und bei Basal auch bei 7,8. Die HbA1c-Senkungen waren in beiden Fällen etwa gleich. Das heißt, Lixi plus Basal - 0,7, Basal -0,4. In der Robbins-Studie war Mischinsulin -0,7 und Basal auch -0,4. Die Hypoglykämieraten waren in beiden Studien unterschiedlich. Die waren in der GetGoal-Studie mit einem höheren Ausgangswert bei Lixi 28 Prozent und bei Basal-Insulin 22 Prozent. Bei Robbins waren sie bei Mischinsulin 52 Prozent und Basal-Insulin 49 Prozent; das Niveau war einfach höher. Aber bei indirekten Vergleichen betrachte ich den Effekt und nicht die absoluten Häufigkeiten. Das heißt, das Odds Ratio, das Chancenverhältnis, war bei GetGoal bei 1,4 und bei Robbins 1,12. Das heißt, Lixi war etwas schlechter gegenüber Basal-Insulin als Mischinsulin gegen Basal-Insulin, sodass insgesamt ein Odds Ratio, das ich sozusagen betrachte, von 1,25 herauskommt. Es ist eben die Frage, ob dieses Ergebnis anders gewesen wäre, wenn die HbA1c-Ausgangswerte näher beieinander gelegen hätten. Das ist eine subjektive Einschätzung. Man betrachtet bei indirekten Vergleichen die Effekte und nicht die absoluten Häufigkeiten zum Beispiel von Hypoglykämien; der Unterschied jeweils in den Studien wird fortgesetzt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Das ist vollkommen richtig, das ist uns auch klar. Es ging hier nur darum, dass wir das als Indikation dafür sehen, dass die Populationen unterschiedlich sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es noch Anmerkungen, Fragen, weitere erörterungsbedürftige Punkte? – Der entscheidende Punkt ist: Indirekter Vergleich, ja oder nein, hopp oder topp? – Herr Gallwitz.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Wenn es bei „Anmerkungen“ noch um andere Themen geht, würde ich gern noch einen patientenrelevanten Punkt ins Spiel bringen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, gern. Ich mache jetzt die Diskussion auf. Sie können im Prinzip andere aus Ihrer Sicht relevante Punkte ansprechen.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (Deutsche Diabetes Gesellschaft):** Ich möchte gern den patientenrelevanten Punkt für die Indikation 4 ansprechen. Wir haben bei Patienten, die schon Basal-Insulin haben, häufig die Schwierigkeit, wenn sie damit nicht gut eingestellt sind: Wie geht es weiter? Wenn man dann die Insulintherapie erweitert und für eine intensiviertere Therapie aufmacht, kommen dafür viele Patienten, gerade ältere Patienten, aufgrund der Schwierigkeit und Schulbarkeit nicht so gut in Frage. Ich denke, dass hier mit der sehr einfachen Kombinationstherapie GLP-1-Rezeptor-Agonist und Basal-Insulin ein Großteil der Patienten doch besser und sicherer behandelt ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Professor Gallwitz. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich hätte eine Frage zu den indirekten Vergleichen. Es wurde schon kurz gesagt. Es ist richtig und wichtig, dass wir das hier diskutieren; das ist eine inhaltliche Frage. Ob ein bestimmter Unterschied ein Indikator für einen Unterschied in der Gruppe ist, darüber muss man reden. Sie sagen, es ist sozusagen ein Indiz. Aber ich denke, es wäre schön, wenn sich die Experten dazu noch äußern. Das ist gerade das, worüber wir Informationen brauchen. – Das nur ganz allgemein.

Jetzt die Frage: Wie groß ist der Unterschied in zwei verschiedenen Gruppen? Sie haben gesagt, es wird nicht der Gesamteffekt betrachtet, sondern der Unterschied, und die beiden werden miteinander verglichen. Aber Sie würden jetzt nicht sagen, es ist unabhängig davon, von wo man ausgeht, ob man nun von einem Wert von 20 oder von 50 ausgehend einen Unterschied von 30 hat? Das könnte durchaus ein Unterschied sein. Oder sehen Sie das anders? Würden Sie jetzt sagen, es ist die Differenz, und es ist egal, wozu?

**Herr Theobald (Sanofi-Aventis):** Ich bin Statistiker und kein Mediziner. Es ist auch eine medizinische Frage, ob der Effekt, das Odds Ratio oder Risk Ratio oder was auch immer, zwischen den beiden Gruppen davon abhängt, ob der HbA1c höher oder niedriger lag. Das ist schwierig zu beurteilen; das ist sehr subjektiv.

**Frau Dr. Müller:** Aber Sie würden zustimmen, dass das diskutiert werden muss.

**Herr Theobald (Sanofi-Aventis):** Ja.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage zur Wirksamkeit beziehungsweise zur Sicherheit. Dem EPAR konnte ich entnehmen, dass sich bei der Gabe von Lixisenatid Antikörper bilden. Was hat das für Auswirkungen auf die Therapie?

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):** Ich würde gern auf die Frage von Frau Müller zurückkommen. Ich muss Ihnen ehrlich sagen, Frau Müller, wir kennen die Antwort nicht. Ich sage das ganz offen. Führen die Unterschiede der Ausgangspopulation dazu, dass ich die Odds Ratio am Ende gar nicht mehr verwerten darf? Das ist genau Ihre Frage. Es wäre völlig unredlich, wenn ich sagen würde: Es ist nicht so. Ich glaube – jetzt kommt ein Glaube, dass das in der Tat ein Confounder ist, also ein Faktor, der stört. Keiner von uns weiß aber, wie groß er ist. Deswegen brauchen wir in diesen Bereichen kontrollierte randomisierte Studien, um das genauer zu beantworten.

Es geht im Moment aber um etwas anderes. Es geht darum: Verwerfe ich – das ist jetzt wieder zu hart, aber Herr Hecken hat es gesagt – diese indirekten Vergleiche komplett, oder schaue ich sie mir unter der Brille an, dass ich sage: Das ist vielleicht ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen? Das ist ja die Grundfrage, die Herr Hecken formuliert hat. Ich glaube, das haben wir jetzt gut herausgearbeitet. Aber es wäre völlig unfair – Frau Wieseler hat genauso geantwortet –; denn keiner von uns weiß das. Es kann auch sein, dass Frau Wieseler komplett recht hat und sagt, der Unterschied in den Ausgangspopulationen ist so groß, dass ich das gar nicht anschauen darf. Ich glaube das nicht. Dafür sind – vielleicht schauen Sie sich das noch einmal genau an – die Hypoglykämieeffekte zu groß. Die haben eine pharmakologische Ursache.

Zu den Antikörpern würde ich gern an Herrn Novakovic übergeben.

**Herr Novakovic (Sanofi-Aventis):** Danke für die Frage. Der EPAR schlüsselt auf der Basis von verschiedenen Studien, die wir in der Zulassung hatten, auf: Was passiert bei Patienten oder Patientinnen, die antikörperpositiv sind, versus -negativ, und hat das einen Einfluss auf die HbA1c-Senkung? – Hat sie nicht.

Das steht im EPAR geschrieben. Bei den positiven sind es 0,81 versus derjenigen, die keine Antikörper hatten, da sind es 0,83, also kein Unterschied. In den weiteren Analysen wurde geschaut: Wie ist das quantifizierbar? Da wir eine unterschiedliche Methodik hatten, um die Antikörper zu analysieren versus den existierenden GLP-1, sind wir noch einmal ins Detail gegangen, Quantifizierungslevels. Ich möchte die Zahlen jetzt nicht im Detail ausführen; sie sind im EPAR aufgeschlüsselt. Es gibt Kohorten, die höhere Antititer haben. Selbst in diesen Kohorten, die positiv sind und höhere Antititerlevel haben, sind die HbA1c-Senkungen immer noch im Bereich dessen, was zur Zulassung reichte. Somit kommt der EPAR, das heißt das CHMP, zu der Schlussfolgerung, dass Antikörpertiter per se kein Prädiktor für Wirksamkeit oder Nebenwirkung ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Gut, die zur Zulassung geführt haben. Das haben Sie gerade ausgeführt. Aber was ist mit den Langzeitdaten?

**Herr Novakovic (Sanofi-Aventis):** Der EPAR bildet die Daten der 24 Wochen ab. Das ist auch das Zulassungskriterium. Wir haben den Zulassungsbehörden Daten zu 76 Wochen geliefert. Wenn Sie sich die Daten anschauen, dann sehen sie, die positiven sind bei 0,7 und die negativen bei 0,96. Es zieht sich genauso weiter. Das heißt, auf Langzeitdaten gibt es keinen. Das ist abgesehen davon vergleichbar mit den Ergebnissen innerhalb der Klasse.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Professor Kellerer.

**Frau Prof. Dr. Kellerer (DDG):** Ich wollte in Ergänzung noch einmal sagen: Auch bei der Insulintherapie wissen wir seit langem, ungefähr 80 Prozent der Menschen, die wir neu auf eine Insulintherapie einstellen, entwickeln Antikörper. Wahrscheinlich ist es generell so, wenn man eine Peptidtherapie macht. Die Antikörpertiter gehen aber herunter. Bei Insulintherapie sind sie nach zwei Jahren bei höchstens der Hälfte angelangt oder liegen noch niedriger. Es ist kein spezieller Inkretinmimetikaeffekt, sondern wahrscheinlich generell bei Peptid. Wir kennen es sehr wohl von der Insulintherapie. Das sieht man sehr häufig.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Bretzel, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dr. Bretzel (UKMG):** Ich darf die Ausführungen von Frau Kellerer unterstreichen. Unabhängig davon, ob Sie ein Analogon nehmen oder ein natürliches Peptid, es kommt immer zu dieser Bildung. Das ist ein Sockelbetrag, der sich in aller Regel in der Größenordnung unter 10 Prozent bewegt und mit der Zeit sogar wieder nachlässt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen? – Das ist nicht der Fall. Wer möchte das Schlusswort sprechen?

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):** Vielen Dank für die Anhörung und für das Ausdiskutieren der Punkte. Ich denke, Sie haben es auf den Punkt gebracht. Die Frage ist: Darf man sich die indirekten Vergleiche nicht doch ein bisschen anschauen? Es ist klar, dass wir heute dafür geworben haben. Das liegt auf der Hand; sie werden nicht jede Frage beantworten. Deswegen laufen randomisierte Studien. Vielleicht nicht ganz vergessen sollte man auch, dass Sie schon einmal wie ich – ich wiederhole das auch – einen medizinisch sehr vernünftigen Therapiehinweis zu einer anderen Substanz aus dieser Klasse geschrieben haben, in dem man eigentlich vom medizinischen Verständnis her Lixisenatid auch ganz gut wiederfinden würde, dass es eben bestimmte Patienten gibt, die nach allem, was man heute weiß, von der Substanz profitieren können. Das sind gerade die, die viel Insulin brauchen, die ein hohes Körpergewicht haben. – Das wäre mein Schlusswort.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich bedanke mich ganz herzlich für die rege Diskussion, für die aus meiner Sicht in Teilen spannende Diskussion. Wir werden jetzt im Lichte dessen, was hier vorgetragen wurde, die Frage zu prüfen haben: „Was beziehen wir in die Bewertung ein, wird es eine Nachbegutachtung geben oder nicht?“, und werden auf dieser Basis eine Entscheidung zu treffen haben, die mit Blick auf anstehende weitere Bewertungsverfahren im Bestandsmarkt, die von ähnlicher Studienlage ausgehen, in gewisser Weise möglicherweise präjudizierende Wirkung hätte. Vor diesem Hintergrund ist es, glaube ich, eine ganz schwierige Diskussion, die wir hier zu führen haben.

Danke für Ihre Beiträge, danke, dass Sie uns hier zur Verfügung gestanden haben. Sie können sich darauf verlassen, dass wir nicht übereilt und überhastet, sondern sorgfältig im Lichte dessen, was hier vorgetragen worden ist, entscheiden. Schönen Tag noch, soweit man das nach einer solchen Anhörung und bei dieser Hitze draußen wünschen kann! Bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 12.48 Uhr

## 2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



### **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2013-03-15-D-061 Lixisenatid**

Stand: Juni 2013

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Lixisenatid 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.

#### In Kombination mit oralen Antidiabetika

SH  
Metformin  
Gliptine  
Nateglinid  
Inkretinmimetika  
  
Acarbose  
  
Insulin  
SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin)

#### In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

SH  
Metformin  
Sitagliptin  
  
Inkretinmimetika  
  
Acarbose  
  
Insulin  
SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin)

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 21. Februar 2013
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin nach § 35a SGB V vom 2. Mai

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Lixisenatid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	<p>2013</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beschluss über die Nutzenbewertung von Linagliptin (neues Anwendungsgebiet) nach § 35a SGB V vom 16. Mai 2013</li> <li>- Beschluss über die Nutzenbewertung von Dapagliflozin nach § 35a SGB V vom 6. Juni 2013</li> <li>- Verordnungsausschluss der Glitazone- AM-RL, Anlage III</li> <li>- Verordnungseinschränkungen schnell wirkende/ lang wirkende Insulinanaloga- AM-RL, Anlage III</li> </ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	Sulfonylharnstoffe (FB) Metformin (FB) Humaninsulin (FB)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.</li> </ul>	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:	
Lixisenatid Lyxumia®	Lyxumia wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).
<b>Metformin</b> 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.
<b>Sulfonylharnstoffe</b>	
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.
<b>Gliptine (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren)</b>	
<b>Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</b>	

	<b>Als Monotherapie</b>	<b>In Kombination mit</b>					
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.	<b>Metformin</b> , wenn Ernährung und Bewegung plus Metformin allein nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen.	einem <b>Sulfonylharnstoff</b> , 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 <b>Thiazolidindion</b> , wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem Thiazolidindion den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem <b>Sulfonylharnstoff und Metformin</b> , wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem <b>Thiazolidindion und Metformin</b> , wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	<b>Insulin</b> , 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.	<b>Metformin</b> bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.	einem <b>Sulfonylharnstoff</b> 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 <b>Thiazolidindion</b> bei Patienten mit ungenügender Blutzucker-einstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.	einem <b>Sulfonylharnstoff und Metformin</b> , wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.		ist auch für die Anwendung <b>in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin)</b> , wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.
Saxagliptin		<b>Metformin</b> , wenn	einem <b>Sulfonyl-</b>	<b>Thiazolidindion</b>	<b>Insulin</b> (mit oder		<b>Insulin</b> (mit oder

A10BH03		eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	<b>harnstoff</b> 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.	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.	ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.		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 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>
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.

<b>Glinide</b>	
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.
<b>Glitazone (Thiazolidindione)</b>	<i>Verordnungsausschluss Anlage III - Arzneimittel-Richtlinie</i>
<b>Alpha-Glukosidaseinhibitoren</b>	
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.
<b>Insulin</b>	
Bspl. Humaninsulin	Zur Behandlung des Diabetes mellitus.
<b>Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)</b>	
Dapagliflozin A10BX09 Forxiga®	Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als: <u>Monotherapie</u> Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. <u>Add-on-Kombinationstherapie</u> In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen)..

Quellen: AMIS-Datenbank, Lauer-Taxe, Fachinformationen

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**Diabetes Mellitus Typ 2**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre (*ggf. anpassen*) eingeschränkt und die Recherche am **25.04.2013** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC- Ergänzend erfolgte eine freie Internet-suche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **644** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden **82** Quellen eingeschlossen. *Die Evidenzsynopse enthält ergänzend eine Darstellung pivotaler Studien von besonderer Bedeutung.* Insgesamt ergab dies **39** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Cochrane Reviews

<p>Richter, 2008 [37]</p> <p>Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To assess the effects of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Suchzeitraum bis Jan 2008</p> <p><u>Vergleich (Behandlung von mind. 12 Wochen mit DPP-4 Inhibitoren; Range: 12-52 Wochen):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitagliptin oder Vildagliptin vs. Placebo;</li> <li>• Sitagliptin oder Vildagliptin vs. einzelne Antidiabetika;</li> <li>• Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika vs. andere Kombinationen der Antidiabetika;</li> <li>• Sitagliptin oder Vildagliptin vs. intensive Lifestyle Interventionen</li> </ul> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primäre Endpunkte:</u> Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert); Nebenwirkungen; gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Körpergewicht, [nicht untersuchte Endpunkte bzw. limitierte Daten: <math>\beta</math>-Zellenfunktion; Mortalität (Gesamt mortalität; Diabetes bezogene Mortalität); Morbidität (Gesamtmorbidität, Diabetes und kardiovaskuläre Morbidität); Kosten</li> </ul> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>Es wurden 25 RCTs von guter Qualität eingeschlossen mit totalen N= 12.864 (gewertet nach den normalen Kriterien wie Randomisierung, Verblindung, etc.)</p> <p>Hauptergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c-Wert (Veränderung Ausgangswert - Wert am Ende der Studie)             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Sitagliptin (6 RCTs) oder Vildagliptin (6 RCTs) versus Placebo:</u> Unter Berücksichtigung aller Studien, zeigte sich eine hohe Heterogenität (<math>I^2= 65\%</math> und <math>95\%</math>) aufgrund japanischer Studien. Nach Ausschluß dieser Studien sag <math>I^2</math> auf <math>25\%</math>. Stat. signifikanter Vorteil von Sitagliptin und Vildagliptin ( <math>\emptyset</math>- Difference: <math>-0.7</math> (<math>95\%</math>: <math>-0.8, -0.6</math>); <math>p&lt;0.00001</math> / <math>-0.6</math> (<math>95\%KI</math>: <math>-0.07, -0.05</math>); <math>p&lt;0.00001</math>).                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei separater Betrachtung von 12 Wochen und 52 Wochen bleiben die DPP-4 Inhibitoren im Vergleich zu Placebo stat. signifikant im Vorteil.</li> </ul> </li> <li>○ <u>Sitagliptin (2 RCTs) oder Vildagliptin (3 RCTs) versus Monotherapie mit anderen Antidiabetika:</u> Stat. signifikanter</li> </ul> </li> </ul>
---	---

	<p>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&lt;0.00001)].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika versus andere Kombinationen der Antidiabetika:</u> Nur Sitagliptin zeigt einen stat. signifikanten Vorteil (Ø-Differenz: -0.40; 95%KI: -0.47;-0.33; p&lt;0.00001); Vildagliptin zeigt keinen stat. signifikant unterschiedlichen Effekt gegenüber anderen Antidiabetika Kombinationen.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>Nebenwirkungen:</u> Statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der Infektionen unter Sitagliptin (RR: 1.15; 95%KI: 1.02-1.31,P=0.03) gegenüber den Vergleichstherapien, nicht aber unter Vildagliptin. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin) hinsichtlich Therapieabbruchs aufgrund schwerer Nebenwirkungen und ernste Nebenwirkungen.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>Gewicht:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Sitagliptin oder Vildagliptin versus Placebo:</u> 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).</li> <li>○ <u>Sitagliptin (3 RCTS) oder Vildagliptin (1 RCT) versus Antidiabetika (Monotherapie):</u> In den meisten Studien trat unter Kontrolle eine statistisch signifikante oder gleichwertige Gewichtsreduktion auf, wenn verglichen wird mit Sitagliptin oder Vildagliptin ( Ø-Differenz: Sitagliptin: 0.6; 95%KI: 0.13-1.07; p=0.012 / Vildagliptin: 1.55; 95%KI: 0.19-1.32; p=0.0089).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Kommentar der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 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).</li> <li>● Daten zu klinisch relevanten Endpunkten wie Mortalität und Morbidität fehlen.</li> <li>● Die Aussagen basieren teilweise auf wenigen RCTs.</li> </ul>
--	---

## Systematische Reviews

<p>Bennett, 2011[5] (Agency for Healthcare Research and Quality) Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 27.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> </ul> <p>Given the number of medications available for type 2 diabetes mellitus, clinicians and patients need information about their effectiveness and safety to make informed choices. The objective of this review was to summarize the benefits and harms of medications (metformin, second-generation sulfonylureas, thiazolidinediones, meglitinides, DPP-4-inhibitors, and glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonists), as monotherapy and in combination, for the treatment of adults with type 2 diabetes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> </ul> <p>The EPC investigators were guided by 4 key clinical questions, which pertained to adults aged 18 years or older with a diagnosis of type 2 diabetes mellitus. The questions are paraphrased as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Intermediate outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on the intermediate outcomes of glycemic control as measured by A1c, body weight, and lipids, including LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglycerides?</li> <li>2. Long term outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on long-term clinical outcomes, including all-cause mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), retinopathy, nephropathy, and neuropathy?</li> <li>3. Adverse effects: How do the various treatment options compare with regard to risks of adverse events and side effects?</li> <li>4. Differences in subgroups: Do the safety and effectiveness of treatment options differ across patient subgroups, especially for adults aged 65 or older?</li> </ol>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Methodik (Die ausführliche Darstellung der Methodik findet sich in der Publikation.)</li> <li>• Systematische Literaturrecherche bis April 2011 (als Update zu dem Report aus 2007)</li> <li>• Vergleiche: alle Wirkstoffe, die zur Behandlung des DM 2 eingesetzt werden.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisse (An dieser Stelle nur eine kurze Zusammenfassung der ausführlichen Ergebnisse gegeben.)</li> <li>• <b>Key Question 1.</b> In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus,</li> <li>• what is the comparative effectiveness of these treatment options (see list of</li> <li>• comparisons) for the intermediate outcomes of glycemic control (in terms of</li> <li>• HbA1c), weight, or lipids?</li> <li>• Intermediate clinical outcomes were the most frequently evaluated outcomes. We identified 121 relevant articles with data from RCTs that addressed either HbA1c, body weight, or lipids. Fifty-one of the studies had</li> </ul>

also been included in the 2007 comparative effectiveness review.

- HbA1c. We found that most diabetes medications (metformin, thiazolidinediones, sulfonylureas, and repaglinide) reduced HbA1c to a similar degree, by about 1 absolute percentage point when compared with baseline values, after 3 or more months of treatment.
- Metformin was more effective in reducing HbA1c than the DPP-4 inhibitors as monotherapy (by about 0.4 absolute percentage points).
- Two-drug combination therapies with metformin (such as metformin plus thiazolidinediones, metformin plus sulfonylureas, and metformin plus DPP-4 inhibitors) were generally more effective in reducing HbA1c than was metformin monotherapy (by about 1 absolute percentage point). Most combinations of metformin, sulfonylureas, and thiazolidinediones had similar efficacies in lowering HbA1c. Although we included comparisons with the GLP-1 agonists, we graded the evidence for these comparisons as insufficient or low; therefore, we were limited in our ability to draw firm conclusions about their effectiveness.
- Weight. Diabetes medications varied in terms of their effects on body weight. Notably, weight change was small to moderate, generally less than 2 kg between baseline and final values. Unlike thiazolidinediones or sulfonylureas, metformin was not associated with weight gain, with a mean difference of about -2.6 kg between metformin and the other drugs, in trials that lasted more than 3 months but generally less than 1 year. Although placebo-controlled trials of metformin were excluded from this review, we know from the 2007 evidence report that metformin was the GLP-1 agonists were associated with a relative weight change of about 2.5 kg.
- Lipids. The effects on lipid levels varied across medication type, but most were small to moderate (changes of about 0.5 mg/dL to 16 mg/dL for LDL, 0.5 mg/dL to 4 mg/dL for highdensity lipoprotein [HDL], and 0 mg/dL to 33 mg/dL for triglycerides [TG]), in studies that generally lasted between 3 and 12 months.
- Metformin had favorable effects on all the lipid classes: It decreased LDL more effectively than did sulfonylureas, rosiglitazone, or pioglitazone, and it decreased TG more efficiently than sulfonylureas or rosiglitazone. However, pioglitazone was more effective than metformin in decreasing TG. The addition of rosiglitazone to metformin increased LDL and HDL but also increased TG when compared to metformin monotherapy and to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of pioglitazone to metformin also increased HDL but decreased TG when compared to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of DPP-4 inhibitors to metformin did not have an effect on HDL in comparison with metformin monotherapy.
- We noted that one medication or class may have favorable effects on one lipid outcome and unfavorable effects on another lipid outcome. For instance, rosiglitazone was less effective than pioglitazone in decreasing LDL, and it increased HDL to a lesser extent than did pioglitazone, but both favorably decreased TG.

- **Key Question 2.** In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of the treatment options in terms of the following long-term clinical outcomes? (All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy)
- Although we identified 41 new studies in addition to the 25 studies included in the 2007 evidence report, the new studies were generally of short duration (less than 1 year) and had few long-term events (such as deaths and cardiovascular disease), making any estimates of risk difference very imprecise. Therefore, most comparisons for this key question had a low strength of evidence.
- Metformin was associated with slightly lower all-cause mortality and cardiovascular disease mortality than were sulfonylureas. However, the evidence was limited by inconsistency between the trials and observational studies and the overall low precision of the results, due to the rarity of events. Data from the 2007 evidence report also showed that treatment with metformin was associated with a decreased risk of cardiovascular mortality when compared with any other oral diabetes agent or placebo, although the results for all-cause mortality and cardiovascular morbidity were not significant.
- We found few studies with the newer DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists, but overall the evidence on these newer agents was insufficient to allow us to make any meaningful conclusions. Few studies included insulin added to oral medications or compared other two-drug combination therapies.
- Few studies addressed microvascular outcomes of nephropathy, retinopathy, or neuropathy. We found moderate strength of evidence that pioglitazone is better than metformin at reducing short-term nephropathy, based on two short-duration RCTs. Only three comparisons were included for the outcome of neuropathy, and these studies were limited by their small sample sizes and poorly defined outcomes. We did not identify any studies for the outcome of retinopathy.
- **Key Question 3** In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative safety of the treatment options in terms of the following adverse events and side effects? (Hypoglycemia, Liver injury, Congestive heart failure, Severe lactic acidosis, Cancer, Severe allergic reactions, Hip and non-hip fractures, Pancreatitis, Cholecystitis, Macular edema or decreased vision, Gastrointestinal side effects)
- This Key Question was addressed by 107 studies.
- Hypoglycemia. Hypoglycemic episodes were three to seven times as frequent in people taking sulfonylureas as in those taking metformin, thiazolidinediones, or DPP-4 inhibitors. Combination therapies that included a sulfonylurea plus metformin also had an excess hypoglycemia risk when compared to metformin plus a thiazolidinedione.

- Congestive heart failure. Based on a single RCT with moderate risk of bias, we found low strength of evidence that the risk of congestive heart failure (CHF) was higher with combination therapy containing rosiglitazone than with a combination of metformin and a sulfonylurea (relative risk [RR] 2.1). We also found a higher risk of CHF with thiazolidinedione monotherapy than with sulfonylurea monotherapy. We were unable to draw any useful conclusions about CHF risk from other drug comparisons of interest, either because of an absence of evidence, conflicting results, or the low quality of the studies.
- Gastrointestinal side effects. Metformin was associated with higher risk of gastrointestinal side effects than were all other medications, regardless of whether the metformin was used as monotherapy or as part of combination therapy.
- Other adverse events. We found reports of four types of adverse events that were not addressed in our previous evidence report: macular edema, cholecystitis, pancreatitis, and fractures. Except for fractures, the majority of the evidence was graded as low strength because the availability of only a few studies and events limited the assessment of consistency and precision of the results.
- We did find a high strength of evidence showing that thiazolidinediones, either in combination with another medication or as monotherapy, were associated with a 1.5-fold higher risk of bone fractures than was metformin alone or in combination with sulfonylurea.
- We also found little evidence regarding liver injury and cancer, outcomes included in the 2007 evidence report. However, in agreement with other reviews, we found a moderate strength of evidence for a lack of increased risk of lactic acidosis with metformin treatment, as compared to a sulfonylurea or a combination of metformin and sulfonylurea.
- **Key Question 4** Do the safety and effectiveness of these treatment options
  - (see list of comparisons) differ across subgroups of adults with type 2 diabetes, in particular for adults age 65 or older, in terms of mortality, hypoglycemia, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes?
- Twenty-eight studies applied to Key Question 4.
- We found that when compared to men, women taking rosiglitazone either as monotherapy or in combination were at higher risk for bone fractures than were those taking metformin alone or in combination with sulfonylureas.
- However, for the majority of comparisons, the available studies did not have sufficient power to allow for subgroup analyses, and few studies occurred exclusively in a subpopulation. We found no conclusive information to predict which subgroups of patients might differentially respond to alternative treatments.
- Anmerkungen der Autoren

	<p>Overall, few studies contained sufficient data on event rates to make it possible to analyze major clinically important adverse events and long-term complications of diabetes.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. We identified few published studies on long-term clinical outcomes such as cardiovascular disease, stroke, nephropathy, and neuropathy.</li> <li>2. Few studies used standard measures for diabetic nephropathy and kidney function, such as estimated glomerular filtration rate, or clinical outcomes, such as time to dialysis, as outcomes in their comparisons of these medications.</li> <li>3. We identified few observational studies that examined macular edema, cancer, and fractures as related to thiazolidinediones, insulin, and other medications.</li> </ol>
<p>Monami, 2009 [31] Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> <li>• Meta-analyse von RCTS zur Beurteilung der Rolle von DPP-4-Inhibitoren bei der Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methodik</li> </ul> <p>Suchzeitraum der systemtische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008 (publiziert/nicht publiziert)</p> <p>Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p>Vergleich: DPP-4 Inhibitoren vs. Placebo oder einer anderen aktiven Vergleichstherapie (andere orale Antidiabetika und/oder Insulin)</p> <p>Beobachtungsdauer &gt;12 Wochen</p> <p>Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien)</p> <p>Endpunkte: HbA1c Wert, Hypoglykämien, andere Nebenwirkungen</p> <hr/> <p>Eingeschlossene Studien: 41 (9 unveröffentlichte und 32 veröffentlichte)</p> <p>Ergebnisse (Hinweis: zu Saxagliptin nur Phase II Studien vorhanden):</p> <p><u>HbA1c Wert</u> 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&lt;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.</p> <p>Ähnliche Ergebnisse wurden sowohl bei einer Monotherapie als auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika berichtet, wenn verglichen wird mit Placebo.</p> <p>In den Studien mit aktiven Vergleichstherapien, zeigten DPP-4 Inhibitoren einen vergleichbaren Effekt gegenüber Thiazolidinedion.</p>

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/m<sup>2</sup>; 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 Sulfonylharnstoffen, zeigten DPP-4 Inhibitoren ein stat. signifikant geringeres hypoglykämisches Risiko (keine Signifikanzangabe); nicht aber gegenüber Thiazolidinedion.

Alle Studien berichteten schwere Hypoglykämien unter Sitagliptin (N=6) und Vildagliptin (N=4). Drei weitere Studien berichteten schwer Hypoglykämien bei 5 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. 9 Patienten in der Vergleichsgruppe (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 Thiazolidinedion.

Gegenüber Sulfonylharnstoff und Alpha-Glukosidase Inhibitoren zeigten die DPP-4 Inhibitoren eine stat. signifikant geringere Inzidenz (Sulfonylharnstoff: 0.64; 95%KI: 0.51-0.80; p<0.001; N= 2 Studien / Alpha-Glukosidase Inhibitor: 0.51; 95%KI: 0.39-0.67; p<0.001; N= 2 Studien).

○ Bei Metformin zeigte sich ein grenzwertiges 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.

<p>Belsey, 2008 [4]</p> <p>Glycaemic control and adverse events in patients with type 2 diabetes treated with metformin + sulphonylurea: a meta-analysis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> <li>• The aim of this study was to quantify the effect of a sulphonylurea on glycaemic control and the risk adverse events when incorporated into the treatment regimen of patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin.</li> <li>• Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs zu Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 die eine zusätzliche Sulfonylharnstoff Therapie bekamen.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methodik</li> </ul> <p>Systematischen Literaturrecherche (keine Angabe zum Zeitraum)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Population: Patienten mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle nach einer max. (Mono-)Behandlung mit Metformin</li> <li>• Endpunkte: HbA1c-Wert, FPG (fasting plasma glucose), Hypoglykämierate, Gewichtszunahme</li> <li>• Studiendauer: mind. 12 Wochen</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisdarstellung (6 RCTs eingeschlossen mit N=1363 Patienten)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>HbA1c / FPG</u>: Es zeigte sich ein durchschnittlicher Unterschied des HbA1c-Wertes um 0.91% (0.71-1.11; p= 0.00011) und ein durchschnittlicher Unterschied des FPG von 1.8 mmol/l (95%KI: 1.1-2.5; p= 0.0026), wenn gegen den Ausgangswert verglichen wird. Die HbA1c Reduktion bewegte sich in einem Bereich von 0.57-1.50 %.</li> <li>• <u>Hypoglykämie</u>: Der Anteil Patienten die eine symptomatische Hypoglykämie berichteten lag zwischen 10.9% und 72.5%, bei jedoch stat. signifikanter Heterogenität zwischen den Studien (p&lt;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)].</li> <li>• <u>Gewichtszunahme</u>: Keine gepoolte Analyse möglich. Zwei Studien mit Vergleichstherapie Metformin: Gewichtsreduktion unter Metformin zu verzeichnen. Studien zu Sitagliptin zeigten einen neutralen Effekt auf das Körpergewicht und zwei Studien mit Thiazolidindion als Vergleichstherapie, zeigten eine Gewichtszunahme unter Thiazolidindion.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anmerkungen der Autoren</li> <li>• Vorbehandlung mit Metformin war zwischen den Studien <u>und</u> zwischen den Patienten in den Studien unterschiedlich.</li> <li>• Unterschiede in Einschlusskriterien der Studien: Stat. signifikante Unterschiede in Ausgangs- HbAc1 und FPG-Wert der Patienten (p&lt;0.00001).</li> </ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Aussagen/Studien zu Sulfonylharnstoff Monotherapie oder wenn Sulfonylharnstoffe in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika <u>außer Metformin</u> gegeben wird.</li> <li>• Ergebnisse in dem Review waren nicht immer die primären Endpunkte der Studien.</li> </ul>
<p>Monami ,2008 [32] Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> <li>• Aim of the present meta-analysis is to collect available information on the efficacy of different hypoglycemic drugs, in combination with metformin, in patients failing to metformin, or to other oral monotherapies.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methodik</li> </ul> <p>Systematische Literatursuche bis 2007</p> <p><u>Voraussetzung:</u> Therapieversagen einer vorherigen oralen hypoglykämischen Therapie</p> <p><u>Vergleichstherapien:</u> RCTs verschiedener oraler Antidiabetika im Vergleich zu Placebo oder einer anderen aktiven Substanz in Kombination mit Metformin</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfonylharnstoffe (5 Studien)</li> <li>• Alpha-Glukosidase Inhibitoren (N= 5 Studien)</li> <li>• Thiazolidione (N= 3 Studien)</li> <li>• Glinide (N= 2 Studien)</li> <li>• GLP-1 Agonisten (N= 1 Studie)</li> </ul> <p><u>Endpunkt:</u> HbA1c-Wert</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisdarstellung</li> </ul> <p>Es wurde insgesamt 27 RCTs eingeschlossen. 16 Placebo-kontrollierte Studien und 11 Studien die zwei aktive Vergleichstherapien verglichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Placebo-kontrollierte Studien verschiedener oraler Antidiabetika plus Metformin:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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).</li> <li>○ Nach Anpassung des Ausgangs-HbA1c-Wertes, war die Reduktion stat. signifikant größer unter den Sulfonylharnstoffen als unter den Thiazolidionedionen (p&lt;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.</li> <li>○ Stat. Analyse zu GLP-1 nicht möglich (Nur eine Studie vorhanden).</li> <li>○ <u>Separate Analyse zu Patienten mit Metformin Monotherapieversagen:</u> Therapieeffekt von Sulfonylharnstoffen (-0.54; 95%KI: -0.51;-0.59) nicht stat. signifikant unterschiedlich zu Alpha-Glukosidase Inhibitoren (-0.61; 95%KI: -0.55;-0.67). Die anderen Therapien</li> </ul> </li> </ul>

	<p>konnten nicht stat. analysiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Studien zum Vergleich zwei aktiver Vergleichstherapien:</u> Sulfonylharnstoffe zeigten eine stat. signifikante Überlegenheit (<math>p &lt; 0.005</math>) 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.</li> <li>• <u>6 Studien bei Patienten mit Metformin Monotherapie Versagen:</u> Sulfonylharnstoffe zeigten eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich des HbA1c-Wertes als Thiazilidinedione (0.24%; 95%KI: 0.23-0.25; <math>p &lt; 0.001</math>).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anmerkungen der Autoren</li> <li>• Beschränkte Anzahl an RCTs zu einem Therapieversagen mit Metformin.</li> <li>• Unterschied in: HbA1c-Wert zu Beginn und Krankheitsdauer.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phung, 2010 [36] Effect of Non-insulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> <li>• To determine the comparative efficacy, risk of weight gain, and hypoglycemia associated with noninsulin antidiabetic drugs in patients with type 2 DM not controlled by metformin alone.</li> </ul> <p>Methodik</p> <p>Systematische Literaturrecherche bis Januar 2010</p> <p>Vergleich: orale Antidiabetika vs. Placebo oder andere orale Antidiabetika in Kombination mit Metformin</p> <p>Population: Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus bei denen keine ausreichende Blutzuckersenkung nach einer Metformin-Monotherapie erzielt wurde.</p> <p>RCT mit. 12 bis 52 Wochen Beobachtungsdauer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisdarstellung</li> <li>• Es wurden 27 RCTs eingeschlossen (N= 11198 Patienten)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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.</li> <li>○ <u>Baseline HbA1c Wert &lt; 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und DPP-4 Inhibitoren.</li> <li>○ <u>Baseline HbA1c Wert &gt; 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten.</li> <li>○ <u>Dauer 12-14 Wochen:</u> Größere Reduktion mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und Dpp-4 Inhibitoren.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Dauer &gt; 24 Wochen</u>: Größere Reduktion verbunden mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten.</li> </ul> <p>Thiazilidinedion, Sulfonylharnstoff und Glinide waren mit einer Gewichtszunahme assoziiert (Sulfonylharnstoffe: 2.6 kg; CrI: 1.15-2.96 / Glinide: 1.77 kg; CrI: 0.46-3.28 / Thiazolidinedione: 2.98 Kg; CrI: 0.98-3.17).</p> <p>GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und DPP-4 Inhibitoren waren mit einem Gewichtsverlust oder einem neutralen Effekt assoziiert.</p> <p>Sulfonylharnstoffe und Glinide zeigten ein höheres Risiko auf Hypoglykämien, wenn verglichen wurde mit Placebo (Sulfonylharnstoffe: RR: 4.57; CrI: 2.11-11.45 / Glinide: RR: 7-50; CrI: 2.12-41.52). Thiazolidinedione, GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, und DPP-4 Inhibitoren waren nicht mit einem erhöhten Risiko auf Hypoglykämien assoziiert, wenn verglichen wird mit Placebo.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Van Avendonk, 2009 [39]</li> </ul> <p>Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> </ul> <p>To systematically review the literature regarding insulin use in patients with type 2 diabetes mellitus.</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methodik</li> </ul> <p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2000 und 2008</p> <p>Vergleich: Insulintherapie mit oder ohne einer Kombinationstherapie mit anderen oralen Antidiabetika (Hinweis: keine Metaanalyse zu den identifizierten Studien)</p> <p>Endpunkte: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert), Nebenwirkungen</p> <p>Follow-Up von mind. 2 Monaten und nicht weniger als 10 Personen in jedem Arm.</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisdarstellung</li> </ul> <p>Es wurden 78 RCTs identifiziert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• Es wurde eine bessere glykämische Kontrolle mit einer Premix Insulin Therapie erzielt, wenn verglichen wird gegen langwirksame Insuline (einmal täglich), bei jedoch gleichzeitig erhöhtem Auftreten von</li> </ul>

	<p>hypoglykämischen Ereignissen unter Premix Insulin Therapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anmerkungen der Autoren</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Boussageon, 2012 [6]</li> </ul> <p>Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> <li>• The aim was to review all available evidence to evaluate the risk-to-benefit balance of metformin in T2DM patients based on cardiovascular morbidity and mortality using a systematic review and meta-analysis of controlled trials.</li> <li>• Methodik</li> <li>• systematische Literaturrecherche 1950- Juli 2010</li> <li>• <u>Population</u>: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</li> <li>• <u>Vergleich</u>: Metformin vs Diät allein, vs Plazebo, vs Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie</li> <li>• <u>Endpunkte</u>:</li> <li>• Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität</li> <li>• Sekundäre Endpunkte: Myokardinfarkte, Schlaganfälle, kongestives Herzversagen, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovaskuläre Komplikationen</li> <li>• Ergebnisdarstellung (basierend auf 13 Studien mit N= 13,110 Patienten):</li> <li>• Allgemein: 9.560 Patienten bekamen Metformin; 3.550 Patienten bekamen eine konventionelle Behandlung oder Placebo.</li> <li>• Es zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter einer Metformintherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität</li> <li>• Hinsichtlich der sekundären Endpunkte, zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin.</li> <li>• Hinweis: Für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität lag eine stat. signifikante Heterogenität vor, wenn die UKPDS Studien eingeschlossen wurden (I<sup>2</sup> = 41% und 59%). Nach Ausschluss dieser Studie, zeigte sich weiterhin keine Signifikanz.</li> <li>• Anmerkungen der Autoren und Hinweise durch FBMed:</li> <li>• Wenige Studien in der Metaanalyse</li> <li>• Allgemein wenige Ereignisse</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deacon, 2012 [8]</li> </ul> <p>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</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> <li>•</li> <li>• The aim of this study was to compare improvements in glycaemic control and changes in body weight, as well as adverse events, in comparable studies with incretin-based therapy as add-on to metformin.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methodik</li> <li>• Systematische Literaturrecherche bis Dez. 2011</li> <li>• Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</li> <li>• Vergleich: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren als Add-on zu einer Metformintherapie</li> <li>• Studiendauer: 16-30 Wochen</li> <li>• Endpunkte: HbA1c; Gewicht, Nebenwirkungen</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisdarstellung (basierend auf 21 Studien):</li> <li>• Allgemein: 7 Studien mit kurzwirksamen GLP-1 Agonisten; 7 Studien mit langwirksamen GLP-1 Agonisten; 14 Studien mit DPP-4 Inhibitoren</li> <li>• 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 &lt;0.001).</li> <li>• Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Exenatid BID und DPP-4 Inhibitoren.</li> <li>• Der Nüchtern-Glukose-Wert reduzierte sich stat. signifikant mehr in allen Studiengruppen bei denen eine Therapie mit Liraglutid oder Exenatid gegeben wurde, wenn verglichen wurde mit einer Exenatid BID oder DPP-4 Inhibitor-Gabe (beide &lt;0.001).</li> <li>• Hinsichtlich des Körpergewichtes, zeigte sich eine vergleichbare Reduktion unter den beiden GLP-1 Agonisten Behandlungsgruppen; bei gleichzeitig keiner Gewichtszunahme unter einer DPP4-Gabe.</li> <li>• Nebenwirkungen traten, bis auf vermehrte Ereignisse von Übelkeit und Erbrechen unter GLP-1 Agonisten, selten auf.</li> </ul> <hr/> <p>Anmerkungen der Autoren/Schlussfolgerungen und Hinweise durch FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine detaillierte Evaluation der Nebenwirkungen, da diese nicht standardisiert in den Studien erfasst wurden.</li> <li>• Keine einheitliche Erhebung und daher unzureichende Information zu anderen Endpunkten wie: Blutdruck, Lipidwerte etc.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Goossen, 2012 [20]</li> </ul> <p>Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> </ul> <p>A systematic review of randomized, controlled trials was undertaken to comprehensively profile the safety of chronic treatment of type 2 diabetes mellitus with DPP-4 inhibitors.</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methodik</li> </ul>

<p>patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis Okt. 2011  Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2  Vergleich: DPP-4 Inhibitoren vs. Placebo, vs. Gliptin, vs. anderes Antidiabetikum  Studiendauer &gt;18 Wochen  Endpunkte: Safety outcomes (Hypoglykämien, Nebenwirkungen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisdarstellung (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):</li> <li>• Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Infektionen unter einer Gliptintherapie im Vergleich zu Placebo bzw. einem anderen Antidiabetikum.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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, solange 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).</li> </ul> <p>• Anmerkungen der Autoren/Schlussfolgerungen und Hinweise durch FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurden publizierte, gepoolte Daten genutzt.</li> <li>• Allgemein wenige Ereignisse in den Studien.</li> <li>• Nebenwirkungen wurden anhand des Organsystems klassifiziert (nicht individuell).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemmingsen, 2012 [21]</li> </ul> <p>Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> <li>• To compare the benefits and harms of metformin and insulin versus insulin alone as reported in randomised clinical trials of patients with type 2 diabetes.</li> </ul> <p>• Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</li> <li>• Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</li> <li>• Vergleich: Metformin und Insulin vs. Insulin alleine (mit oder ohne Placebo)</li> <li>• Endpunkte:</li> <li>• Primärere Endpunkte: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekundäre Endpunkte: Makrovaskuläre und mikrovaskuläre Erkrankungen gemessen als Kombinationsendpunkt und als Einzelendpunkte (nicht tödliche Myokardinfarkte, nicht tödliche Schlaganfälle, abdominale Aorta Aneurysmen, Amputation der lower extremity, kardiale und periphere Revaskulation, Bestätigung und Progression einer Nephropathie, Nierenerkrankung (Endstadium), Bestätigung und Progression einer Retinopathie, oder Fotokoagulation der Netzhaut); Nebenwirkungen, Krebs, Lebensqualität, Kosten der Intervention, Insulin Dosis, glykämische Kontrolle, Gewicht und Blutdruck</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisdarstellung (basierend auf 23 Studien mit N= 2117 Patienten):</li> <li>• Keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin und Insulin vs. Insulin alleine hinsichtlich der Gesamtmortalität oder kardiovaskulären Mortalität.</li> <li>• 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).</li> <li>• Eine Kombination aus Metformin und Insulin führte zu einer stat. signifikanten Reduktion des HbA1c Wertes (-0.60%, 95% KI: -0.89; -0.31, p&lt;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&lt;0.001), wenn verglichen wurde gegen Insulin alleine; bei jedoch hoher Heterogenität zwischen den Studien.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anmerkungen der Autoren/Schlussfolgerungen und Hinweise durch FBMed</li> <li>•</li> <li>• Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungspotential.</li> <li>• Hohe Heterogenität zwischen den Studien.</li> <li>• Wenige Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten.</li> <li>• Studien teilweise von kurzer Dauer.</li> <li>• Metabolische Wirksamkeit meist der primäre Endpunkt in den Studien.</li> <li>•</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Karagiannis, 2012 [30]</li> </ul> <p>Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> <li>•</li> <li>• To assess the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors compared with metformin as monotherapy, or with other commonly used hypoglycaemic drugs combined with metformin, in adults with type 2 diabetes mellitus.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methodik</li> <li>•</li> <li>• Systematische Literaturrecherche 1980-2011</li> <li>•</li> <li>• Population: Erwachsene mit Diabetes Mellitus Typ 2</li> <li>•</li> <li>• Vergleich: DPP-4 Inhibitoren vs Metformin Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM</li> <li>•</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endpunkte:</li> <li>• Primäre Endpunkt: Veränderung des HbA1c- Wertes</li> <li>• Sekundäre Endpunkte: Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von &lt;7% erreichen; Körpergewicht, Abbruchrate aufgrund jeglichen Nebenwirkungen; Auftreten von ernsten Nebenwirkungen; Gesamtmortalität, Hypoglykämien, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen, upper respiratory infection, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle</li> <li>•</li> </ul> <p>• Ergebnisdarstellung (basierend auf 19 Studien mit N= 7136 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>• 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.</li> <li>• 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 &lt;7%; jedoch in 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).</li> <li>• Allgemein traten nur wenige Hypoglykämien in den Behandlungsgruppen auf. In den meisten Studien zeigte sich eine höhere Hypoglykämierate, wenn kombiniert wurde mit Sulfonylharnstoffen.</li> <li>• Das Auftreten von ernsten Nebenwirkungen war niedriger unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie, wenn verglichen wurde mit Pioglitazon.</li> <li>• Das Auftreten von Übelkeit, Durchfällen und Erbrechen war höher unter einer Metformin oder GLP-1 Agonist Therapie, wenn verglichen wurde gegen DPP-4 Inhibitoren.</li> <li>• Keine Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Risikos auf Nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, oder Harnwegsinfektionen</li> </ul> <p>• Anmerkungen der Autoren und Hinweise durch FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine separaten Analysen zu den jeweiligen DPP-4 Inhibitoren.</li> <li>• Variabilität des Verzerrungspotentials der Studien.</li> <li>• Keine Sensitivitätsanalysen bzw. Metaregression um den Einfluss der Ausgangscharakteristiken zu untersuchen.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aroda, 2012 [2] Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung</li> <li>• This meta-analysis was performed to support the understanding of the overall evidence by summarizing the findings from studies of the incretin-based therapies.</li> <li>• Methodik</li> </ul> <p>Systematische Literaturrecherche 1990-2011  <u>Population:</u> Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2  <u>Vergleich:</u> Wirksamkeit von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren (zum</p>

	<p>Ausgangswert)  <u>Endpunkte:</u> HbA1c, FPG, Gewicht  <u>Studiendauer</u> &gt; 12 Wochen</p> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 80 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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).</li> <li>• Es zeigten sich durchschnittlich größere Reduktion des FPG unter Exenatid (einmal wöchentlich) oder Liraglutid (einmal täglich), als unter Exenatid (zweimal täglich) und DPP-4 Inhibitoren; mit der Ausnahme von Vildagliptin.</li> <li>• Die durchschnittliche Gewichtsabnahme mit GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren lagen bei &gt;-2.0 (GLP-1 Agonisten) und -0.2 bis -0.6 kg (DPP-4 Inhibitoren).</li> </ul> <p>Anmerkungen der Autoren und Hinweise durch FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Adjustierung für Placebo/ andere nicht AM-bezogene Verbesserungen in HbA1c, FPG oder Gewicht</li> <li>• Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CADTH, 2010 [7]</li> </ul> <p>Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung  What is the comparative efficacy and safety of third-line antidiabetes drugs in children and adults with type 2 diabetes mellitus treated with a combination of metformin and sulfonylureas who require additional or alternative glucose-lowering therapy due to inadequate glycemic control on existing therapy or intolerable adverse effects/contraindications to metformin and/or sulfonylureas?</li> <li>• Methodik</li> </ul> <p>Suchzeitraum: 1980-2009</p> <p>Population: Patienten, die unzureichend eingestellt sind oder eine Unverträglichkeit gegen Metformin/ Sulfonylharnstoff aufweisen</p> <p>Studien: aktive oder nicht-aktive RCTs, mind. 4 Wochen Beobachtungszeitraum</p> <p>Endpunkte: HbA1C, Hypoglykämien, Gewicht, BMI, Zufriedenheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, langfristige Komplikationen des Diabetes Mellitus,</p>

- Ergebnisdarstellung

The systematic review of third-line antidiabetes drugs included 33 unique RCTs (reported in 36 full-text articles). We identified evidence for the following drug classes:

- alpha-glucosidase inhibitors (four RCTs),
- meglitinides (one RCT),
- TZDs (nine RCTs),
- DPP-4 inhibitors (one RCT),
- 41 GLP-1 analogues (six RCTs),
- basal insulin (18 RCTs), bolus insulin (one RCT), and biphasic insulin (12 RCTs).

The evidence within these eight drug classes was further stratified based upon the following three scenarios:

- addition of a third-line agent while continuing metformin and sulfonylurea
- treatment with a third-line agent upon discontinuation of metformin or sulfonylurea (but not both)
- treatment with a third-line agent upon discontinuation of both metformin and sulfonylurea (e.g., insulin monotherapy).

The first scenario was the most common amongst the included RCTs, with RCTs reporting comparisons of interventions added onto existing metformin and sulfonylurea therapy.

**Long-term complications of diabetes:**

There were no adequately powered RCTs evaluating the comparative efficacy of any class of thirdline antidiabetes drug for reducing clinically important long-term complications of diabetes. Longerterm studies with larger sample sizes are required to determine if any of the agents have an advantage over another in limiting diabetes-related complications.

**Hemoglobin A1C:**

- Compared with metformin and a sulfonylurea alone, basal insulin, biphasic insulin, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, TZDs, or bolus insulin combined with metformin and a sulfonylurea produced statistically significant reductions in A1C (range: -0.9% to -1.2%), but meglitinides and alphasglucosidase inhibitors did not. Biphasic insulin was also effective in reducing A1C (-1.9%) when given in combination with metformin alone (i.e., patients ceased taking sulfonylureas).
- There were no statistically significant differences in A1C reductions between basal insulin, biphasic insulin, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, TZDs, and bolus insulin.
- The amount and quality of evidence was insufficient to draw conclusions regarding the relative efficacy of the add-on, partial-switch, and switch regimens in the initiation of insulin.

**Body weight:**

When added to metformin and sulfonylurea therapy, treatment with basal insulin, biphasic insulin, bolus insulin, and TZDs was associated with statistically significantly greater increases in body weight than treatment with metformin and sulfonylurea alone. DPP-4 inhibitors, and alpha-glucosidase inhibitors were not associated with significant weight gain, and GLP-1 analogues were associated with statistically significant weight loss.

	<p><b>Hypoglycemia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TZDs, GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors, and basal insulin were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than placebo when given in combination with metformin and a sulfonylurea.</li> <li>• The various insulin-containing strategies were typically associated with a greater risk of overall hypoglycemia relative to other active comparators.</li> <li>• Biphasic and bolus insulins were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than basal insulin.</li> <li>• Events of severe and nocturnal hypoglycemia were relatively rare for all drug classes, limiting the ability to make meaningful comparisons between drug classes.</li> </ul>
--	--

• **Leitlinien**

<p>Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes -Kurzfassung (Version 1.0 13. März 2013) [35]</p>	<p>Derzeit liegt ausschließlich die Kurzfassung vor. Die Langfassung ist für 2013 angekündigt. Zu den Details der Methodik/Suchstrategie wird auf den Methodenreport verwiesen, der zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Synopse (April 2013) noch nicht veröffentlicht ist.</p> <p>„Die in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben (<a href="http://www.versorgungsleitlinien.de">www.versorgungsleitlinien.de</a>), soweit möglich an der Einteilung nach GRADE (<a href="http://www.gradeworkinggroup.org/">http://www.gradeworkinggroup.org/</a>).“</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Empfehlungsgrad</th> <th>Beschreibung</th> <th>Formulierung</th> <th>Symbol</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">A</td> <td rowspan="2">Starke Empfehlung</td> <td>„soll“</td> <td>↑↑↑</td> </tr> <tr> <td>„soll nicht“</td> <td>↓↓↓</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">B</td> <td rowspan="2">Empfehlung</td> <td>„sollte“</td> <td>↑</td> </tr> <tr> <td>„sollte nicht“</td> <td>↓</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Offen</td> <td>„kann“</td> <td>↔</td> </tr> </tbody> </table> <p>Orale Antidiabetika <b>mit</b> gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte</p> <p><u>Metformin</u>  Aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, makrovaskulärer Risikoreduktion sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate, wird heute Metformin als Antidiabetikum der ersten Wahl angesehen. Bei nicht ausreichender Plasmaglukosekontrolle sollte die Medikation mit Metformin fortgesetzt und mit Insulin kombiniert werden (Algorithmus von AkdÄ und DEGAM) oder es kann mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden (Algorithmus von DDG und DGIM).  Als sehr häufige Nebenwirkungen treten gastrointestinale Be-</p>	Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol	A	Starke Empfehlung	„soll“	↑↑↑	„soll nicht“	↓↓↓	B	Empfehlung	„sollte“	↑	„sollte nicht“	↓	0	Offen	„kann“	↔
Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol																		
A	Starke Empfehlung	„soll“	↑↑↑																		
		„soll nicht“	↓↓↓																		
B	Empfehlung	„sollte“	↑																		
		„sollte nicht“	↓																		
0	Offen	„kann“	↔																		

schwerden auf, Geschmacksveränderungen werden als häufige Nebenwirkungen genannt. Kontraindikationen sind wegen des Risikos von letalen Laktatazidosen besonders sorgfältig zu beachten.

#### Sulfonylharnstoffe (SH)

Die dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. Die Wirksamkeit einer Sulfonylharnstofftherapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte für bestimmte Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) nachgewiesen werden.

Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe lässt in der Regel im Behandlungsverlauf nach. Sie sind deshalb als Langzeitmonotherapie des Typ-2-Diabetes nur bedingt geeignet.

○ Sulfonylharnstoffe sind für Patienten zu empfehlen, die Metformin nicht vertragen oder Kontraindikationen für diese Wirkstoff aufweisen.

Als häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu nennen, gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Hautreaktionen.

Orale Antidiabetika **ohne** gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte

#### Alpha-Glukosidasehemmer

Diese Substanzen haben eine relativ schwache plasmaglukose-senkende Wirkung. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.

Häufig treten vor allem bei Therapiebeginn unerwünschte Wirkungen in Form von gastrointestinalen Beschwerden mit Völlegefühl, Flatulenz und Bauchkrämpfen auf. Diese sind reversibel und in der Regel vermeidbar. Bei Kombination mit Metformin treten diese Nebenwirkungen gehäuft auf.

#### DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine)

Langzeitdaten aus randomisierten Studien zur Wirksamkeit bezüglich klinischer Endpunkte (diabetesbedingte Komplikationen, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) liegen derzeit nicht vor. Gastrointestinale Nebenwirkungen kommen häufig, eine gesteigerte Infekthäufigkeit gelegentlich vor und können zum Absetzen der Medikation durch den Patienten führen.

Saxagliptin ist in Deutschland nur in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen, Insulin oder gegebenenfalls Glitazonen zugelassen, wenn die Plasmaglukose durch nichtmedikamentöse Maßnahmen plus Monotherapie nicht ausreichend gesenkt werden konnte. Sitagliptin und Vildagliptin sind bei Unverträglichkeit von Metformin auch als Monotherapie und in Ergänzung zu einer bestehenden, aber unzureichenden Insulintherapie (nur Sitagliptin) zugelassen.

#### SGLT2 – Inhibitoren (Gliflozine)

Erkenntnisse zum klinischen Nutzen über die Wirkung auf klinische Endpunkte liegen für SGLT2-Inhibitoren nicht vor.

Dapagliflozin wurde als erster Vertreter der SGLT2-Inhibitoren Ende 2012 in Deutschland auf den Markt gebracht, Die Substanz wirkt antihyperglykämisch durch Hemmung der renalen Glukose-

	<p>reabsorption. Dapagliflozin ist zugelassen für die Monotherapie bei Unverträglichkeit / Kontraindikationen von Metformin sowie in Kombination mit anderen antihyperglykämisch wirkenden Substanzen inklusive Insulin. Auf Grund des Wirkmechanismus hat Dapagliflozin kein intrinsisches Hypoglykämie-Risiko. Bei Kombination mit hypoglykämisierenden Substanzen (Sulfonylharnstoffe, Glinide, Insulin) muss deren Dosierung angepasst werden.</p> <p>Dapagliflozin ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle zugelassen als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird;</li> <li>• Add-on-Kombinationstherapie in Kombination mit anderen blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren.</li> </ul> <p>Dapagliflozin kann nach Aussage der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) als Mittel der 3. Wahl eingesetzt werden, wenn Metformin oder Glibenclamid als Monotherapie oder die Kombination von Metformin und Glibenclamid nicht angezeigt sind oder nicht vertragen werden.</p> <p>Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) hat für Dapagliflozin bisher keine Zulassung erteilt. Die FDA verlangt die Vorlage weiterer Daten, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dapagliflozin besser beurteilen zu können.</p> <p><u>Glinide</u></p> <p>Erkenntnisse zum klinischen Nutzen über die Wirkung auf klinische Endpunkte liegen für Glinide nicht vor.</p> <p>Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer. Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffe (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmedikamenten. Sie sind deshalb als Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes nicht vorteilhaft gegenüber Sulfonylharnstoffen und ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) empfohlen werden.</p> <p><u>Glitazone (Thiazolidendione)</u></p> <p>Der Vertrieb von Rosiglitazon wurde aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profiles am 01. 11. 2010 eingestellt. Pioglitazon kann nach einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses seit April 2011 nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnet werden.</p> <p>○</p>
<p>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2009 Arzneiverordnung</p>	<p>Angaben zur Methodik finden sich im kurzgefassten „Leitlinien-Report zur Methodik“, keine Angaben zum Suchzeitraum der Literaturrecherche</p>

in der Praxis – Diabetes Mellitus [3]	Kategorien zur Evidenz	
	↑↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.
	↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.
	↓↓	Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch valide Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.
	↔	Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.
<p>Zusammenfassend lassen sich aus den klinischen Studien folgende Empfehlungen ableiten:</p> <p>Bei ausreichender HbA1c-senkender Wirksamkeit von oralen Antidiabetika können aus Gründen der Akzeptanz und Compliance orale Antidiabetika als primäre Pharmakotherapie bevorzugt werden. Bei der Insulintherapie gibt es keine Daten, die die Überlegenheit einer bestimmten Insulintherapieform belegen. Sie kann deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden.</p> <p><u>Metformin</u> ist insbesondere bei übergewichtigen und adipösen Patienten mit Typ-2-Diabetes derzeit die Pharmakotherapie der ersten Wahl. Die günstige Wirkung von Metformin auf die Stoffwechselparameter Nüchternblutzucker und HbA1c bei Diabetes mellitus Typ 2 ist durch zahlreiche Studien belegt. (↑↑)</p> <p>Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Metformin werden Sulfonylharnstoffe empfohlen.</p> <p><u>Sulfonylharnstoffe (SH)</u>: Die dosisabhängige Senkung der Blutglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. (↑↑) Die Wirksamkeit einer SH-Therapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte nachgewiesen werden. (↑)</p> <p>Für neuere Antidiabetika konnte bislang im Vergleich zu älteren Wirkstoffen (Metformin, Sulfonylharnstoffe) keine therapeutische Überlegenheit hinsichtlich mikro- oder makrovaskulärer Endpunkte gesichert werden.</p> <p><u>Glinide</u> senken die Blutglukose postprandial und nüchtern sowie den HbA1c-Wert. Die HbA1c-Senkung von Repaglinid entspricht</p>		

derjenigen durch Glibenclamid, Gliclazid und Glibornurid. (↑↑)  
 Ergebnisse zu harten klinischen Endpunkten aus Langzeit-  
 untersuchungen liegen derzeit nicht vor. (↔)

Glitazone (*Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet*)

Gliptine (Dipeptidyl- Peptidase-4-Inhibitoren, DPP-4-Inhibitoren)  
 In 12- bis 24-wöchigen plazebokontrollierten Studien führten  
 Sitagliptin und Vildagliptin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ  
 2 zu einer signifikanten Reduktion von Nüchternblutzucker und  
 HbA1c. (↑↑)  
 Ergebnisse zu relevanten klinischen Endpunkten wie z. B.  
 diabetesbedingten Komplikationen oder zur kardiovaskulären Mor-  
 bidität/ Mortalität liegen für Gliptine nicht vor. (↔)

Alpha-Glukosidase-Hemmer: Die dosisabhängige Senkung der  
 postprandialen Hyperglykämie ist gut belegt. Mehrere Untersu-  
 chungen zeigen, dass Acarbose auch den Blutglukose-  
 nüchternwert und das HbA1c reduziert. (↑↑)  
 Die Beeinflussung klinischer Endpunkte wie z. B. die Reduktion  
 von Gesamt- oder diabetesbedingter Mortalität oder diabetesbe-  
 dingten Komplikationen ist bei Typ-2-Diabetikern für Alpha-  
 Glukosidase-Hemmer nicht belegt. (↔)

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010 [38] Management of diabe- tes - A national clinical guideline	<p>Recherche im Suchzeitraum 2004-2008 (Angaben zur Literatur-          recherche in einem Extradokument auf der Webseite)</p> <table border="1" data-bbox="624 1137 1474 1832"> <thead> <tr> <th colspan="2">LEVELS OF EVIDENCE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1<sup>++</sup></td> <td>High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1<sup>+</sup></td> <td>Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1<sup>-</sup></td> <td>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td>2<sup>++</sup></td> <td>High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2<sup>+</sup></td> <td>Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2<sup>-</sup></td> <td>Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Non-analytic studies, eg case reports, case series</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Expert opinion</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="624 1868 1474 2065"> <thead> <tr> <th colspan="2">GRADES OF RECOMMENDATION</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1<sup>++</sup>, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consist-</td> </tr> </tbody> </table>	LEVELS OF EVIDENCE		1 <sup>++</sup>	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	1 <sup>+</sup>	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias	1 <sup>-</sup>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias	2 <sup>++</sup>	High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal	2 <sup>+</sup>	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal	2 <sup>-</sup>	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series	4	Expert opinion	GRADES OF RECOMMENDATION		A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 <sup>++</sup> , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consist-
LEVELS OF EVIDENCE																							
1 <sup>++</sup>	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias																						
1 <sup>+</sup>	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias																						
1 <sup>-</sup>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias																						
2 <sup>++</sup>	High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal																						
2 <sup>+</sup>	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal																						
2 <sup>-</sup>	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal																						
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series																						
4	Expert opinion																						
GRADES OF RECOMMENDATION																							
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 <sup>++</sup> , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consist-																						

	ing principally of studies rated as 1 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 <sup>++</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies 1 <sup>++</sup> or 1 <sup>+</sup>
C	A body of evidence including studies rated as 2 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>++</sup>
D	Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>+</sup>
<p>Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes</p> <p><u>Metformin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Für übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 sollte eine Behandlung mit Metformin die erste Wahl sein (Empfehlungsgrad A)</li> </ul> <p><u>Sulfonylharnstoffe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sulfonylharnstoffe sollten bei nicht übergewichtigen Patienten als Behandlung erster Wahl in Betracht gezogen werden wenn Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht eingesetzt werden kann (Empfehlungsgrad A).</li> </ul> <p><u>(Thiazolidinedione: Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet (Kommentar FBMed))</u></p> <p><u>DPP-4 Inhibitoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DPP-4 Inhibitoren sollte bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden um die Blutglukose Kontrolle zu verbessern (Empfehlungsgrad A)</li> </ul> <p><u>Alpha-glukosidase Inhibitoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alpha-Glukosidase Inhibitoren können als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden, wenn sie vertragen werden (Empfehlungsgrad B).</li> </ul> <p><u>Meglitinide: Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.</u></p> <p><u>Glucagon Like Peptide (GLP)-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) 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).</li> <li>Liraglutid kann als Drittlinientherapie nach unzureichender Blutzuckersenkung unter Metformin und Thiazolidinedione gegeben werden, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) zu erzielen (Empfehlungsgrad A).</li> </ul>	

	<p><u>Insulin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Gabe von oralem Metformin und Sulfonylharnstoffen sollte fortgeführt werden, wenn eine Insulintherapie angezeigt ist (Ziel: Verbesserung/Beibehaltung glykämische Kontrolle) (Empfehlungsgrad A).</li> <li>• 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).</li> <li>• 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).</li> </ul>
<p>NICE Guideline: National clinical guideline for management in primary and secondary care (CG66), 2009 [33] &amp; Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes, 2010 (CG87) [34]</p>	<p>(Guideline 87 aktualisiert teilweise Guideline 66)</p> <p>Suchzeitraum bis 2009 (Zulassungrelevante Informationen wie „withdrawal of market authorisation“ wurden auch nach 2009 ergänzt; Detaillierte Angaben zur Methodik und Suchstrategie finden sich in Online-Appendices)</p> <p>Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Metformin:</u> 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 werden als Zweitlinien-Option Sulfonylharnstoffe genannt.</li> <li>• <u>Sulfonylharnstoffe:</u> 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.</li> <li>• <u>Acarbose:</u> Sollte gegeben werden, wenn Patienten nicht in der Lage sind andere glukosesenkenden Mittel einzunehmen.</li> <li>• <u>DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin):</u> Sollten als Zweitlinientherapie zu einer Metformin/Sulfonylharnstoff Erstlinientherapie gegeben werden, wenn der Patient ein signifikantes Risiko auf Hypoglykämien oder dessen Kon-</li> </ul>

	<p>sequenzen aufweist, oder eine Sulfonylharnstoff/ Metformin Kontraindikation/ Unverträglichkeit vorliegt. Sitagliptin* sollte als Drittlinienoption gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit einer Metformin (Erstlinientherapie) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinientherapie) erzielt wurde und eine Insulintherapie keine Option darstellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Thiazolidinedione</u>: <i>Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet.</i></li> <li>• <u>GLP-1 (Exenatid)</u>: Sollte als Drittlinienoption gegeben werden, wenn eine Metformin (Erstlinien) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinien) Behandlung nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung führt.</li> <li>• <u>Insulintherapie</u>: Bei Start einer Insulintherapie soll mit Metformin (und Acarbose, wenn gegeben) und/oder Sulfonylharnstoffen (beenden bei Auftreten von Hypoglykämien) weiterbehandelt werden.</li> </ul> <p>*Sitagliptin war zu dem Publikationszeitpunkt dieser Leitlinie das einzige in den UK zugelassene Gliptin</p>								
<p>American Diabetes Association, 2012 [1]</p> <p>Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2012</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis 2011 (Update einer älteren Version)</p> <table border="1" data-bbox="619 1137 1476 2060"> <tr> <td colspan="2">ADA evidence grading system for clinical practice recommendations</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td> <p>Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted multicenter trial</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul> <p>Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford</p> <p>Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">B</td> <td> <p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry</li> <li>• Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies</li> </ul> <p>Supportive evidence from a well-conducted case-control study</p> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">C</td> <td>Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies</td> </tr> </table>	ADA evidence grading system for clinical practice recommendations		A	<p>Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted multicenter trial</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul> <p>Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford</p> <p>Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul>	B	<p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry</li> <li>• Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies</li> </ul> <p>Supportive evidence from a well-conducted case-control study</p>	C	Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies
ADA evidence grading system for clinical practice recommendations									
A	<p>Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted multicenter trial</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul> <p>Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford</p> <p>Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul>								
B	<p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry</li> <li>• Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies</li> </ul> <p>Supportive evidence from a well-conducted case-control study</p>								
C	Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies								

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from RCTs with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results</li> <li>• Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls)</li> <li>• Evidence from case series or case reports</li> </ul> <p>Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation</p>	
	E	Expert consensus or clinical experience	
<p>Therapy for type 2 diabetes</p> <p>Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• At the time of type 2 diabetes diagnosis, initiate metformin therapy along with lifestyle interventions, unless metformin is contraindicated. (A)</li> <li>• In newly diagnosed type 2 diabetic patients with markedly symptomatic and/or elevated blood glucose levels or A1C, consider insulin therapy, with or without additional agents, from the outset. (E)</li> <li>• If noninsulin monotherapy at maximal tolerated dose does not achieve or maintain the A1C target over 3–6 months, add a second oral agent, a GLP-1 receptor agonist, or insulin. (E)</li> </ul>			

## Ergänzende Dokumente zu möglichen Komparatoren

<p>G-BA, 2010 [16] Beschluss: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWiG im Jahr 2008.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Verordnungsausschluss der Glitazone: „Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.“</li> </ul>
<p>IQWiG, 2008 [25] Abschlussbericht (Auftrag A05-05A): Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	
<p>IQWiG, 2009 [26] Abschlussbericht (Auftrag A05-05C): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>Nutzenbewertung der Glinide durch das IQWiG ergab: Keinen Beleg für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die Glinide</p> <p><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.</p>
<p>G-BA, 2010 [14,15] Beschluss und tragende Gründe: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>„Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.“</p> <p>Ausgeschlossen nach Anlage III sind Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nateglinid</li> <li>- Repaglinid</li> </ul> <p>Ausgenommen ist die Behandlung von nieren-insuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance &lt;25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.“</p>
<p>G-BA, 2008 [10] Beschluss: Änderung</p>	<p>Unwirtschaftlichkeit von Exenatide: „Einsatz sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöp-</p>

<p>der AM-RL in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide</p>	<p>fung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI &gt; 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. unwirtschaftlich.“</p>
<p>IQWiG, 2007 [24] Bericht (Rapid Report): Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•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.</li> <li>•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)</li> <li>•Als Schaden der Therapie mit Exenatide ist das Auftreten gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse belegt.</li> <li>•Ein Langzeitnutzen oder –schaden bzw. ein Fehlen des Langzeitnutzens oder –schaden ist nicht belegt und bleibt unklar.</li> </ul>
<p>G-BA, 2008 [11] Beschluss: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>„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.“</p>
<p>IQWiG, 2005 [23] Abschlussbericht: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•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).</li> <li>•Keine Unterschiede bzw. unzureichende Daten hinsichtlich Lebensqualität, Gewichtszunahme, hypoglykämischen, schwerwiegender, symptomatischer noch nächtlicher Hypoglykämien bei den untersuchten Therapieoptionen.</li> <li>•Tendenziell mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter AM-Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-Glulisin und Insulin-Lispro als unter Humaninsulin.</li> </ul>

<p>G-BA, 2010 [17]</p> <p>Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse</p> <p>Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>„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.“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> </ul>
<p>IQWiG, 2009 [22]</p> <p>Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander.</p> <p>Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.</p>
<p>G-BA, 2005 [9]</p> <p>DMP (Stand 2005): Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p><u>Blutglukosesenkende Therapie:</u></p> <p>„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 mikrovasculärer Komplikationen ein Therapieziel ist, ist eine norm-nahe 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 <sup>†</sup> genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen wurden. Es handelt sich in der primären Monotherapie hierbei um folgende Wirkstoffe zur blutglukosesenkenden Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glibenclamid (beim nicht übergewichtigen Patienten),</li> <li>- Metformin (beim übergewichtigen Patienten),</li> <li>- Human-Insulin.</li> </ul> <p>Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere als die o.g. Wirkstoffe verordnet werden sollen (z. B. Insulinanaloga, weitere orale Antidiabetika), ist die Patientin oder der Patient darüber zu informieren, dass derzeit hierfür keine</p>

	<p>ausreichenden Belege zur Sicherheit im Langzeitgebrauch sowie zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vorliegen. Sie oder er ist im Übrigen darüber zu informieren, ob für den jeweiligen Wirkstoff Daten zur Wirksamkeit, Steuerbarkeit und Verträglichkeit vorliegen.</p> <p><u>Therapieziele:</u> Die Therapie dient der Erhöhung der Lebenserwartung sowie der Erhaltung oder der Verbesserung der von einem Diabetes mellitus beeinträchtigten Lebensqualität. Dabei sind in Abhängigkeit z. B. von Alter und Begleiterkrankungen der Patientin oder des Patienten individuelle Therapieziele anzustreben: a) Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechselentgleisungen, b) Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität, c) Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie), d) Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.“</p>
<p>G-BA, 2008 [12] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „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.“</li> </ul>
<p>G-BA, 2008 [13] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ „Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurückgezogen. Die Zulassung der fixen Kombination mit Metformin umfasst nur die Gabe nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie.</li> <li>○ Die Anwendung von Vildagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren</li> </ul>

<p>zu Vildagliptin</p>	<p>Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Vildagliptin eine Alternative sein, siehe auch Therapiehinweis zu Sitagliptin. In diesen Fällen ist der wirtschaftlicheren Fixkombination Metformin/Vildagliptin Vorrang zu geben.“</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ IQWiG, 2011 [27]</li> <li>○ Dossierbewertung Linagliptin</li> <li>○</li> <li>○ G-BA, 2011 [18]</li> <li>○ 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ IQWiG, 2012 [29] Linagliptin –</li> <li>○ Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V</li> <li>○ &amp;</li> <li>○ G-BA, 2013 [19] Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (Erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Absatz 5b SGB V)</li> <li>• Zweckmäßige Vergleichstherapie von Linagliptin: Monotherapie → Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)  Zweifachkombinationstherapie von Linagliptin + Metformin → Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ IQWiG, 2011</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewer-</li> </ul>

<p>○ Rapid Report (A05-07):</p> <p>Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [28]</p>	<p>tung 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.</p> <p>○ 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.</p> <p>○ 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.</p>
---	--

## 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. intensivierete Therapie (Metformin; N= 342).
    - Eine zweite Analyse verglich N= 342 Patienten unter Metformin mit N=951 übergewichtige Patienten die eine intensivierete 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. intensiverter 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. intensivierete Therapie mit Chlorparamid, Glibenclamid oder Insulin:
      - **Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber Chlorparamid, Glibenclamid, oder Insulin**, hinsichtlich Diabetes bezogener Ereignisse (p=0.0034), der Gesamtmortalität (p=0.021), und Schlaganfällen (p=0.032).
    - Vergleich Sulfonylharnstoffen (Monotherapie) vs. Kombinationstherapie mit Metformin

- **Eine frühe Gabe von Metformin zu einer Sulfonylharnstoff Therapie, zeigte gegenüber einer Sulfonylharnstoff Monotherapie ein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität (96%; 95%KI: 2-275; p= 0.039).**
  - ➔ Kombinierte Analyse von Haupt- und Zusatzstudien zeigte, dass Patienten die zu einer Metformin-Gruppe zugeordnet wurden, ein **stat. signifikant niedrigeres Risiko aufwiesen eine Diabetes bezogene Komplikation zu erfahren** (Risikoreduktion: 19%; 95%KI: 2-33; p= 0.033).
  - ➔ Epidemiologische Bewertung (bei 4416 Patienten) zu einer möglichen Assoziation zwischen Tod durch eine Diabetes bezogene Ursache und der Therapie, zeigte kein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität, wenn Patienten mit einer Sulfonylharnstoff plus Metformin Kombinationstherapie behandelt werden (Risikoreduktion: 5%; 95%KI: -33,32; p= 0.78).
  
- **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) → Zitierte Studie im Cochrane Review von Saenz et al (2009).**
  - 3867 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2.
  - Vergleich: Intensivierte Therapie mit Sulfonylharnstoffen (Chlorpropamid, Glibenclamid oder Glipizid) oder Insulin vs. einer konventionellen Therapie (Diät).
  - Ziel: In der intensivierten Gruppe: FPG unter 6 mmol/L ; in der konventionellen Therapiegruppe: Bester erreichbarer FPG.
  - (Aggregat-)Endpunkte:
    - Jede Diabetes bezogene Komplikation, Diabetes bezogene Mortalität und Gesamtmortalität
  - Hauptergebnisse (nach 10 Jahren):
    - HbA1c- Wert: Eine **11 %ige Reduktion zugunsten der intensivierten Therapie** (Sulfonylharnstoffe oder Insulin) gegenüber der konventionellen Therapie (7.0% (6.2-8.2) vs. 7.9% (6.9-8.8)).
    - Jede Diabetes bezogene Komplikation: **Stat. signifikanter Vorteil der intensivierten Therapie** gegenüber der konventionellen Therapie (Risikoreduktion: 12%; 95%KI: 1-21; p= 0.029).
      - Vor allem **bestimmt du eine Abnahme der mikrovaskulären Folgen** (25%; 95%KI: 7-40; p=0.0099).
      - **Keine stat. signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität und Gesamtmortalität.**
      - **Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen Chlorpropamid, Glibenclamid oder Insulin, hinsichtlich der drei aggregierten Endpunkte.**
    - Hypoglykämische Ereignisse: Es traten **mehr hypoglykämische Ereignisse unter der konventionellen Therapie** auf (p<0.00001). Bedeutsame **hypoglykämische Ereignisse** pro Jahr traten mit **0.7% in der konventionellen Therapie** auf, gegenüber **1.0% unter Chlorpropamid, 1.4 % unter Glibenclamid und 1.8 % unter Insulin.**
    - Gewichtszunahme: **Stat. signifikant mehr Gewichtszunahme unter der intensivierten Therapie** (Ø: 2.9 kg; p< 0.001).

- Patienten **unter Insulin** nahmen **mehr** an Gewicht zu (4.0 kg), **als Patienten unter Chlorparamid** (2.6 kg) bzw. unter **Glibenclamid** (1.7 kg).
- **Scheen et al. (2010): Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus.**
  - Phase III Studie: Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus (N= 801) die eine Metformin Behandlung bekamen, wurden zu einer Add-on Therapie mit Saxagliptin oder Sitagliptin randomisiert (Dauer: 18 Wochen).
  - Primärer Endpunkt: HbA1c Wert (Unterschied Ausgangswert- Wert nach 18 Wochen →Nichtunterlegenheitsstudie)
    - Nicht Unterlegenheit erreicht wenn: Obere Grenze des zweiseitigen 95% KIs der HbA1c-Differenz zwischen den Vergleichstherapien < 0.3%.
  - Ergebnisse: Metformin plus Saxagliptin zeigte einen durchschnittlichen Unterschied des HbA1c-Wertes von -0.52 und Metformin plus Sitagliptin -0.62%. **Saxagliptin zeigte keine Unterlegenheit gegenüber Sitagliptin** (Differenz: 0.09% (95% KI: - 0.01 -0.20%). Die **Inzidenz von Nebenwirkungen war vergleichbar** zwischen den Gruppen. **Hypoglykämische Ereignisse (meistens mild), traten bei ca. 3 % der Patienten in beiden Therapien auf.** Das Körpergewicht reduzierte 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 hypoglykämischer Ereignisse (Patient/Monat) (WMD: -0.2 (95% KI: -0.5 - 0.1)). Die Inzidenz von schweren Hypoglykämien lag zwischen 0 und 30.3 (Median: 0.3) Ereignisse/100 Personenjahre für kurzwirksame Insulin Analoga und zwischen 0 und 50.4 (Median:1.4) für Humaninsulin.
    - Sensitivitätsanalyse mit qualitative hochwertigen Studien (LoE: B) zeigte keine Verbesserungen von kurzwirksamen Insulin Analoga verglichen mit Humaninsulin hinsichtlich des HbA1c-Wertes gegenüber Studien mit schlechterer Qualität (LoE: C).
  - Keine stat. signifikanten Ergebnisse bzw. Angaben zu Lebensqualität.
- **Horvath et al. (2009): Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review)**
  - Total 8 RCTs mit N= 2293 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2.
    - Sechs Studien verglichen Insulin Glargin (N= 1715) gegenüber NPH (Neutral Protamine Hagedorn) Insulin und 2 Studien verglichen Detemir (N= 578) gegenüber NPH Insulin.
  - Dauer: Mindestens 24 Wochen bis 52 Wochen
  - Primäre Endpunkte: Hypoglykämierate, HbA1c-Wert/ Sekundäre Endpunkte: Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität, Diabetes bezogene Komplikationen, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Kosten
  - Ergebnisse: Stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des HbA1c-Wertes unter Detemir (Ø-Differenz: 0.12; 95%KI: 0.01, 0.23; p= 0.029) nicht aber unter Glargin im Vergleich zu 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 Gewichtszunahmen unter Metformin.
    - Größere Reduktion des HbA1c-Wertes unter der Kombinationstherapie Insulin plus Pioglitazon gegenüber Insulin alleine oder der Kombinationstherapie Pioglitazon plus Sulfonylharnstoff. Es zeigte sich jedoch eine 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  $\beta$ -Zellenfunktion, die Insulin Resistenz, und der glykämischen Kontrolle. Metformin war mit einem Gewichtsverlust assoziiert, Sitagliptin zeigte einen neutralen Effekt auf das Körpergewicht.
- Ein 24 wöchige Studie mit N= 441 Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten die unzureichend mit einer Glimperid Monotherapie oder einer Kombinationstherapie mit Metformin behandelt wurden, zeigte sich unter Sitagliptin ein vorteilhafter Effekt auf die glykämische Kontrolle und die  $\beta$ -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% ( $\leq 0.001$ ), 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 Recherchestrategie:

Cochrane Library am 15.04.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	7534
2	diabetes mellitus type 2:ti,ab,kw or type 2 diabet*:ti,ab,kw or diabetes mellitus type II:ti,ab,kw or type II diabet*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11733
3	diabet*:ti,ab,kw and mellitus*:ti,ab,kw and (typ*2 or type*2 or T2 or typ*II or type*II or TII):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32
4	#1 or #2 or #3	11745
5	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	1321
6	metformin: ti,ab,kw	1871
7	#5 or #6	1871
8	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees	196
9	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or (Dipeptidyl-Peptidase 4 or Dipeptidyl Peptidase 4 or Dipeptidyl-Peptidase IV or Dipeptidyl Peptidase IV):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	256
10	(gliptin*):ti,ab,kw or (DPP*):ti,ab,kw	196
11	#8 or #9 or #10	353
12	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees	1233
13	sulfonylurea:ti,ab,kw	880
14	#12 or #13	1472
15	MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees	8179
16	insulin*:ti,ab,kw or hyperglycemia:ti,ab,kw or hyperglycemic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18324
17	#15 or #16	18372
18	#7 or #11 or #14 or #17	19524
19	#4 and #18	6740
20	#4 and #18 from 2008 to 2013	2012
?	MeSH descriptor <b>Receptors, Glucagon</b> explode all trees	
?	(glucagon):ti,ab,kw	

Cochrane Reviews [45] | Other Reviews [71] | Clinical Trials [1811] | Methods Studies [4] | Technology Assessments [24] | Economic Evaluations [57] | Cochrane Groups [0]  
 → importiert: 29 Cochrane Reviews, 40 Other Reviews, 20 Technology Assessments

### SR, HTAs in PubMed am 15.04.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]	75754
2	(((((diabetes[Title/Abstract] OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND (((((((Type2[Title/Abstract] OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract] OR Type*II[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract])	68937

4	((#1) OR #2	101506
5	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]	9115
6	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]	1235
7	(((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]	3183
8	(#6) OR #7	3523
9	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea[Title/Abstract]	17280
10	Insulins[MeSH Terms]	153499
11	((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]	274169
12	(#10) OR #11	205814
13	((#5) OR #8) OR #9) OR #12	321829
14	(#4) AND #13	40663
15	(#14) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	923
16	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]))) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))	145722
17	(#14) AND #16	754
18	(#15) OR #17	1221
19	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract]	3588231
20	(#18) AND #19	765
21	(#20) AND ("2008/04/01"[PDAT] : "2013/04/15"[PDAT])	455

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 385 von 455 Treffer

### Leitlinien in PubMed (Medline) am 15.04.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]	75754
2	(((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND (((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR Typell[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract])	68937

4	((#1) OR #2	101506
5	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]	9115
6	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]	1235
7	(((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]	3183
8	(#6) OR #7	3523
9	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea[Title/Abstract]	17280
10	Insulins[MeSH Terms]	153499
11	((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]	274169
12	(#10) OR #11	205814
13	((#5) OR #8) OR #9) OR #12	321829
14	(#4) AND #13	40663
15	(#14) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	51
16	(#14) AND guideline*[Title]	101
17	(#15) OR #16	132
18	(#17) AND ("2008/04/15"[PDAT] : "2013/04/15"[PDAT])	61

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 50 von 61 Treffer

#### Nachrecherche zu SGLT2 am 25.04.2013

#	Suchfrage	Treffer
3	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]	75754
4	(((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND (((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract]))	68937
5	((#3) OR #4	101506
6	("sglt*2"[Title/Abstract]) OR "sglt2"[Title/Abstract]	317
7	("sodium glucose cotransporter2"[Title/Abstract]) OR "sodium glucose co*transporter*2"[Title/Abstract]	50
8	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract]) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])	581
9	((#6) OR #7) OR #8	740
10	(#5) AND #9	216
11	(#10) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	9
12	(((((trials[Title/Abstract]) OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND ana-	146396

	lyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))	
13	(#10) AND #12	5
14	(#11) OR #13	12
15	(#14) AND ("2008/04/01"[PDAT] : "2013/04/25"[PDAT])	12

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 12 von 12 Treffer (RefID\_1001-1012)

Literatur:

1. **American Diabetes Association.** Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2012; 35 (Suppl 1): 11-63.
2. **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.
3. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.** Diabetes Mellitus: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009; Arzneiverordnung in der Praxis (Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)): <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf#page=1&view=fitB>, Zugriff am 25.04.2013.
4. **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.
5. **Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan MA, Ranasinghe P, Nicholson WK, Block L, Odelola O, Dalal DS, Ogbeche GE, Chandrasekhar A, Hutfless S, Bass EB, Segal JB.** Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Rockville,MD (US): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2011; Comparative Effectiveness Review Number 27.
6. **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): e1001-204.
7. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2010; (1): [http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes\\_TR\\_Clinical\\_Report\\_Final\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes_TR_Clinical_Report_Final_e.pdf), Zugriff am 18.04.2013.
8. **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;
9. **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). Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2005
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2008;
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10:

Kurzwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2008.

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2008;
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2008;
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2010;
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2010.
16. **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. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2010;
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Langwirkende Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2010.
18. **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. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2012; [http://passthrough.fw-notify.net/download/907728/http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Linagliptin\\_ZD.pdf](http://passthrough.fw-notify.net/download/907728/http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf). Zugriff am 12.04.2013.
19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin (Absatz 5b). Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013;
20. **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;
21. **Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T**. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. BMJ 2012; 344 e1771.

22. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-03 Version 1.1. Köln (Ger): Institut fuer Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009; [https://www.iqwig.de/download/A05-03\\_Abschlussbericht\\_Langwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2\\_V1\\_1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1_1.pdf), Zugriff am 12.05.2011.
23. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-04 Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2005;
24. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report. Auftrag A05-23 Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2007;
25. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-05A. Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2008; [https://www.iqwig.de/download/A05-05A\\_AB\\_Glitazone\\_zur\\_Behandlung\\_des\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf), Zugriff am 11.05.2011.
26. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Abschlussbericht Auftrag A05-05C. Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009;
27. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011.
28. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report (A05-07). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011; [https://www.iqwig.de/download/A05-07\\_Rapid-Report\\_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf), Zugriff am 11.04.2013.
29. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V (Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012;
30. **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.
31. **Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E.** Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20 (4): 224-35.
32. **Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E.** *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79 (2): 196-203.

33. **National Collaborating Centre for Chronic Conditions.** Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. (This guideline partially updates NICE clinical guideline 66 and replaces it.). London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009; -(Clinical guideline; no. 87).
34. **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 (CG66 in NICE clinical guideline 87). London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence 2010;
35. **Nationales VersorgungsLeitlinien-Programm der Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ - 2 - Diabetes. Kurzfassung, Version 1.0 (NVL-001g). Berlin (Ger): Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013;  
[http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.0.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.0.pdf), Zugriff am 17.04.2013.
36. **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.
37. **Richter B, Bandeira EE, Bergerhoff K, Lerch C.** Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; (3):
38. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network.** Management of diabetes. A national clinical guideline; No.116. Edinburgh: SIGN 2010;  
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>, Zugriff am 15.02.2013.
39. **van Avendonk MJ, Rutten GE.** Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? Diabetes Obesity and Metabolism 2009; 11 (5): 415-32.