



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

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

Linagliptin

Vom 16. Mai 2013

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten.....	9
4. Verfahrensablauf.....	9
5. Beschluss.....	11
6. Anhang.....	18
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	18
B. Bewertungsverfahren	22
1. Bewertungsgrundlagen.....	22
2. Bewertungsentscheidung.....	22
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
2.2 Nutzenbewertung.....	22
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	22
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	22
2.2.4 Therapiekosten.....	22
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	23
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	24
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	29
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	30
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	30
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	31

5.1	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und der Lilly Deutschland GmbH	31
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	57
5.3	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	61
5.4	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	72
5.5	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	76
D.	Anlagen.....	83
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	83
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	93

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, insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Ausmaßes des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Der Geltungsbereich der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V erfasst gemäß § 3 Nr. 2 AM-NutzenV auch Arzneimittel, die ab dem 1. Januar 2011 erstmals in den Verkehr gebracht worden sind und die nach dem 1. Januar 2011 ein neues Anwendungsgebiet erhalten haben. Ein neues Anwendungsgebiet ist nach § 2 Absatz 2 AM-NutzenV ein Anwendungsgebiet, für das nach § 29 Absatz 3 Nummer 3 des Arzneimittelgesetzes eine neue Zulassung erteilt wird oder das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

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:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Linagliptin wurde am 1. Oktober 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Am 24. Oktober 2012 hat Linagliptin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird. Mit Schreiben vom 4. Mai 2012

wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, gemäß § 4 Abs.3 Nr.1 AM-NutzenV innerhalb von vier Wochen nach Erteilung der Zulassung ein Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin in dem neuen Anwendungsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum maßgeblichen Zeitpunkt trotz Aufforderung kein Dossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingereicht. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden somit keine Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht. Eine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff Linagliptin einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, war daher nicht möglich.

Der G-BA stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer die nach § 35a Abs.1 i.V.m. 5. Kapitel § 9 VerfO für die Nutzenbewertung des Arzneimittels erforderlichen Nachweise nicht vorgelegt hat. Dies hat gemäß § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Linagliptin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Darüber hinaus hat der G-BA in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur Anzahl der Patienten, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, zu den Therapiekosten sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2013 auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis der Nutzenbewertung und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Linagliptin gemäß Fachinformation (Stand 24. Oktober 2011):

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

als Kombinationstherapie

- in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

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

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

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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist:

- die Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: 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 Linagliptin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).

In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{1,2}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt³.

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

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. In der im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtenden Therapiesituation ist eine Insulintherapie, gegebenenfalls in Kombination mit Metformin, indiziert.
5. Mehrere Alternativen bestehen nicht. Folglich entfällt das Kriterium der wirtschaftlicheren Therapie.

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Linagliptin wie folgt bewertet:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

2.2 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

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

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

können. Um diese Unsicherheit abzubilden, wird für die Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen eine Spanne für die Anzahl der Patienten angegeben. Dabei legt der G-BA annäherungsweise die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Patientenzahl als untere Grenze der Spanne zugrunde.

Die obere Grenze bildet die Patientenzahl ab, die für eine Behandlung mit Gliptinen in Kombination mit Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika in Frage kommen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trajenta® (Wirkstoff: Linagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. April 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf

In anderen Studien wurde eine erhöhte Rate von Pankreatitis gefunden. Die EMA hat im September 2012 eine Änderung der Produktinformation für Trajenta verfügt, in der auf das erhöhte Risiko hingewiesen wird⁴. (EMEA/H/C/002110/II/0004/G)

Auch die US-Zulassungsbehörde FDA hat im selben Monat einen entsprechenden Hinweis verfügt.⁵

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2013 für Metformin und Insulin; 15. August 2012 für Linagliptin, Linagliptin in Deutschland zurzeit nicht in Verkehr).

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

⁴ www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002110/WC500135743.pdf

⁵ FDA (2012) Tradjenta (linagliptin) Highlights of the Prescribing Information. Revised 9/2012

Die Angaben zur Behandlungsdauer und der Dosierung für Linagliptin und Metformin wurden den entsprechenden Fachinformationen⁶ entnommen. Für Linagliptin wird eine einmal tägliche Dosierung von 5 mg empfohlen. 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 Fachinformation⁷ 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:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen 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.

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 2,05 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Für die Kombination von Linagliptin 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

⁶ www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf ; Fachinformation Glucophage, Stand Oktober 2010

⁷ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

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

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

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. März 2013 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 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 7. Mai 2013 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	14. Februar 2012 28. Februar 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Dezember 2012 19. Februar 2013	Beratung zur Nutzenbewertung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Februar 2013	Beratung zur Nutzenbewertung
AG § 35a	2. April 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. April 2013	Beratung über die Dossierbewertung und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2013	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Mai 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 – Linagliptin (neues Anwendungsgebiet)

Vom 16. Mai 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. März 2013 (BAnz AT 13.05.2013 B3), wie folgt zu ändern:

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

Linagliptin

Beschluss vom: 16. Mai 2013
In Kraft getreten am: 16. Mai 2013
BAnz AT 11.06.2013 B5

Zugelassenes Anwendungsgebiet (neues Anwendungsgebiet vom 24. Oktober 2012):

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

- in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist:

- die Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

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

Anzahl: ca. 450 000 bis 650 000

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trajenta[®] (Wirkstoff: Linagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. April 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf

In anderen Studien wurde eine erhöhte Rate von Pankreatitis gefunden. Die EMA hat im September 2012 eine Änderung der Produktinformation für Trajenta[®] verfügt, in der auf das erhöhte Risiko hingewiesen wird. (EMEA/H/C/002110/II/0004/G)⁸

Auch die US-Zulassungsbehörde FDA hat im selben Monat einen entsprechenden Hinweis verfügt.⁹

⁸ www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002110/WC500135743.pdf

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

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Linagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
zweckmäßige Vergleichstherapie; Metformin mit Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin				
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				
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten, I.E.) ¹⁰	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten, I.E.)
zu bewertendes Arzneimittel; Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin			
Linagliptin	5 mg	100	365
Humaninsulin ¹¹ (NPH-Insulin)	100 I.E. / ml	3 000 I.E.	13 797 I.E. – 27 594 I.E.
Ggf. Metformin ¹²	1 000 mg	180	365 – 1 095
zweckmäßige Vergleichstherapie; Metformin mit Humaninsulin			

¹⁰ jeweils größte Packung

¹¹ durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E. / kg KG / Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“)

¹² Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1 - 3 g

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten, I.E.) ¹⁰	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten, I.E.)
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E. / ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Metformin	1 000 mg	180	365 – 1 095
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin ⁴	100 I.E. / ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹³)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel; Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin		
Linagliptin*	191,29 €	166,36 € [2,05 € ¹⁴ ; 22,88 € ¹⁵]
Humaninsulin (NPH-Insulin)	89,45 € ¹⁶	81,18 € [2,05 € ¹⁴ ; 6,22 € ¹⁵]
Ggf. Metformin	18,59 € ⁹	15,92 € [2,05 € ¹⁴ ; 0,62 € ¹⁵]
zweckmäßige Vergleichstherapie; Metformin mit Humaninsulin		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	89,45 € ⁹	81,18 € [2,05 € ¹⁴ ; 6,22 € ¹⁵]
Ggf. Metformin	18,59 € ⁹	15,92 € [2,05 € ¹⁴ ; 0,62 € ¹⁵]
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin	89,45 € ⁹	81,18 € [2,05 € ¹⁴ ; 6,22 € ¹⁵]

Stand Lauer-Taxe 15. April 2013

*Stand Lauer-Taxe 15. August 2012 (Linagliptin in Deutschland zurzeit nicht in Verkehr)

¹³ jeweils größte Packung

¹⁴ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁵ Rabatt nach § 130a SGB V

¹⁶ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/Packung ¹⁷	Anzahl Messungen/Tag	Verbrauch Teststreifen/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzucker-teststreifen	13,90 € ¹⁸	1 - 3	365 - 1095	101,47 € - 304,41 €

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2013

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel; Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin	
Linagliptin + Humaninsulin (NPH-Insulin)	980,56 € - 1 353,90 €
Linagliptin + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	1 012,84 € - 1 450,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	405,63 € - 843,54 €
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	373,35 € - 746,69 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Blutzuckerteststreifen)	101,47 € - 304,41 €

¹⁷ Anzahl Teststreifen / Packung = 50 St.

¹⁸ Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Mai 2013 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Mai 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)
Linagliptin (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 16. Mai 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz, Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. März 2013 (BANz AT 13.05.2013 B3), wie folgt zu ändern:

I.

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

Linagliptin

Zugelassenes Anwendungsgebiet (neues Anwendungsgebiet vom 24. Oktober 2012):

Trajenta[®] ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:
– in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist:

– die Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

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

Anzahl: ca. 450 000 bis 650 000

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trajenta[®] (Wirkstoff: Linagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. April 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf

In anderen Studien wurde eine erhöhte Rate von Pankreatitis gefunden. Die EMA hat im September 2012 eine Änderung der Produktinformation für Trajenta[®] verfügt, in der auf das erhöhte Risiko hingewiesen wird. (EMEA/H/C/002110/II/0004/G)¹

Auch die US-Zulassungsbehörde FDA hat im selben Monat einen entsprechenden Hinweis verfügt.²

¹ www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002110/WC500135743.pdf

² FDA (2012) Trajenta (linagliptin) Highlights of the Prescribing Information. Revised 9/2012



4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Linagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
zweckmäßige Vergleichstherapie; Metformin mit Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin				
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				
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten, I.E.) ³	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten, I.E.)
zu bewertendes Arzneimittel; Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin			
Linagliptin	5 mg	100	365
Humaninsulin ⁴ (NPH-Insulin)	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 I.E. – 27 594 I.E.
Ggf. Metformin ⁵	1 000 mg	180	365 – 1 095
zweckmäßige Vergleichstherapie; Metformin mit Humaninsulin			
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Metformin	1 000 mg	180	365 – 1 095
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin ⁴	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ⁶)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel; Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin		
Linagliptin*	191,29 €	166,36 € [2,05 € ⁷ ; 22,88 € ⁸]
Humaninsulin (NPH-Insulin)	89,45 € ⁹	81,18 € [2,05 € ⁷ ; 6,22 € ⁸]
Ggf. Metformin	18,59 € ⁹	15,92 € [2,05 € ⁷ ; 0,62 € ⁸]
zweckmäßige Vergleichstherapie; Metformin mit Humaninsulin		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	89,45 € ⁹	81,18 € [2,05 € ⁷ ; 6,22 € ⁸]

³ jeweils größte Packung

⁴ durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“)

⁵ Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1 – 3 g

⁶ jeweils größte Packung

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V

⁸ Rabatt nach § 130a SGB V

⁹ Festbetrag



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ⁶⁾)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ggf. Metformin	18,59 € ⁹	15,92 € [2,05 € ⁷ ; 0,62 € ⁸]
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	89,45 € ⁹	81,18 € [2,05 € ⁷ ; 6,22 € ⁸]

Stand Lauer-Taxe 15. April 2013

*Stand Lauer-Taxe 15. August 2012 (Linagliptin in Deutschland zurzeit nicht in Verkehr)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/Packung ¹⁰	Anzahl Messungen/Tag	Verbrauch Teststreifen/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzuckerteststreifen	13,90 € ¹¹	1 – 3	365 – 1 095	101,47 € – 304,41 €

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2013

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel; Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin	
Linagliptin + Humaninsulin (NPH-Insulin)	980,56 € – 1 353,90 €
Linagliptin + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	1 012,84 € – 1 450,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	405,63 € – 843,54 €
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	373,35 € – 746,69 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Blutzuckerteststreifen)	101,47 € – 304,41 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamer Bundesausschusses am 16. Mai 2013 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

¹⁰ Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.

¹¹ Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier für das neue Anwendungsgebiet zum Wirkstoff Linagliptin eingereicht..

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 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":

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

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 \(§ 35a SGB V\)](#) /
- [Linagliptin \(neues AWG\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Linagliptin (neues AWG)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2012
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen
Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2013
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2013

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO des G-BA. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde kein Dossier oder ein unvollständiges Dossier eingereicht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(435.9 kB, PDF\)](#) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-49/Informationen%20zur%20zVT_Lingalipin_neu%20AWG.pdf)

**Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Linagliptin (Trajenta®)
(neues Anwendungsgebiet vom 24. Oktober 2012):**

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

- in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kombination mit Insulin ist

- **Humaninsulin + Metformin.**

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

Stand der Information: März 2012

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(169.8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-184/Nutzenbewertung_Linagliptin%20Neues%20AWG_G-BA.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2013
- Mündliche Anhörung: 08.04.2013 oder 09.04.2013

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

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

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Linagliptin - 2012-12-01-D-047*

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 **22.03.2013** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Linagliptin - 2012-12-01-D-047* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 08.04.2013 oder 09.04.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Der genaue Termin wird den Stellungnahmeberechtigten über die Einladung bekanntgegeben. Bitte melden Sie sich bis zum 02.04.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

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

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.10.2011 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/20/>)
- [Verfahren vom 01.09.2012 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/37/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am **08. April 2013** um **14:00 Uhr** Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 02.04.2013

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Boehringer Ingelheim International GmbH / Lilly Deutschland GmbH	20.03.2013
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.03.2013
Novartis Pharma GmbH	22.03.2013, 25.03.2013
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	22.03.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	22.03.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Boehringer Ingelheim International GmbH	Hr. Dr. Pfannekuche Hr. Dr. Mehlburger Hr. Henschel Hr. Dr. Ezernieks
Lilly Deutschland GmbH	Hr. Prof. Dr. Brendel
Novartis Pharma GmbH	Fr. Hagemeyer Fr. Gogeißl
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Fr. Schäfer Hr. Dr. Dippel
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hr. Dr. Rasch Hr. Dr. Dintsios

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

Datum	20.03.2013
Stellungnahme zu	Linagliptin (neues AWG)/Trajenta®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim International GmbH Bingerstr. 173 55216 Ingelheim am Rhein sowie vom Co-Promotion Partner Lilly Deutschland GmbH (mitverantwortlich für den Inhalt der Stellungnahme) Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Allgemeine Anmerkung	
<p>Am 1. März 2013 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V für das neue Anwendungsgebiet des oralen Antidiabetikums Linagliptin (Trajenta®):</p> <p>„- in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.“ [1]</p> <p>– im Folgenden „Linagliptin als Add-on zu Insulin“ genannt.</p> <p>Der G-BA kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin als Add-on zu Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Humaninsulin bzw. Humaninsulin + Metformin gibt [2].</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, ist Zulassungsinhaber des Arzneimittels Linagliptin und nimmt zusammen mit seinem Co-Promotion Partner Lilly (nachfolgend BI/Lilly genannt) im Folgenden Stellung zur Bewertung des G-BA.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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. 2	<p><u>Darstellung des Zusatznutzens</u></p> <p>Der G-BA merkt in seiner Bewertung an, dass der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt. Hierzu nimmt BI/Lilly wie folgt Stellung:</p> <p>Auf Grundlage der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung mit den Zulassungsstudien vorliegenden Daten und aufgrund der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung verwendeten Methodik besteht aus Sicht von BI/Lilly keine Möglichkeit, einen Zusatznutzen für Linagliptin gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien im neuen Anwendungsgebiet Linagliptin als Add-on zu Insulin zu belegen.</p> <p>Nach intensiver Prüfung kann festgehalten werden, dass weder direkte noch indirekte Vergleiche möglich sind. Für einen indirekten Vergleich liegen lediglich fünf Studien mit einer insuffizienten Anzahl auswertbarer Patienten vor (jeweils ca. 25). Die geringe Anzahl lässt sich unter anderem durch die Beschränkung auf die Patienten, die Metformin + Humaninsulin als Vergleichstherapie erhalten, er-</p>	<p>Der Wirkstoff Linagliptin wurde am 1. Oktober 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Am 24. Oktober 2012 hat Linagliptin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird. Mit Schreiben vom 4. Mai 2012 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, gemäß § 4 Abs.3 Nr.1 AM-NutzenV innerhalb von vier Wochen nach Erteilung der Zulassung ein Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin in dem neuen Anwendungsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen. Der pharmazeutische Unternehmer hat zum maßgeblichen Zeitpunkt trotz Aufforderung kein Dossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingereicht. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden somit keine Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht. Eine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff Linagliptin einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin (<i>ggf. Therapie nur mit</i></p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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>klären, da gemäß Beratungsgespräch zur ZVT beim G-BA am 26.03.2012 Patienten unter einer Therapie mit Analoginsulinen nicht zu berücksichtigen sind. Des Weiteren erfüllen die in der Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich identifizierten Humaninsulin-Studien nicht die Anforderungen aktueller Studien im Indikationsgebiet. Insbesondere fehlen Daten zu relevanten Endpunkten.</p> <p>Dieser Sachverhalt wurde von BI/Lilly im Beratungsgespräch am 26.03.2012 vorgebracht und in der finalen Fassung der Niederschrift des G-BA vom 4. Mai 2012 protokolliert.</p> <p>Aus diesen Gründen sieht BI/Lilly keine Möglichkeit den Zusatznutzen von Linagliptin als Add-on zu Insulin gegenüber Humaninsulin + Metformin zu belegen.</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/Lilly bedarf es hier einer Übergangsregelung, da es ansonsten zu einer systematischen Benachteiligung kommt, wenn entsprechende direkte Vergleichsstudien nicht vorliegen und selbst indirekte Vergleiche auf Grund eines Mangels</p>	<p><i>Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>) hat, war daher nicht möglich. Der G-BA stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer die nach § 35a Abs.1 i.V.m. 5. Kapitel § 9 VerfO für die Nutzenbewertung des Arzneimittels erforderlichen Nachweise nicht vorgelegt hat. Dies hat gemäß § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Linagliptin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin <p><i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i></p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Metformin und Humaninsulin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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>an vergleichbaren Studien mit der ZVT nicht durchgeführt werden können.</p>	<p>2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.</p> <p>3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Linagliptin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).</p> <p>In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.</p> <p>Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmor-</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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>talität und Herzinfarkttrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{19,20}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt²¹.</p> <p>4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. In der im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtenden Therapiesituation ist eine Insulintherapie, gegebenenfalls in Kombination mit Metformin, indiziert.</p>

¹⁹ 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.

²⁰ 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.

²¹ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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>Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>
S. 6	<p><u>Definition der Zielpopulation</u></p> <p>Im Folgenden nimmt BI/Lilly Stellung zur in der Bewertung des G-BA dargestellten Berechnung der Zielpopulation.</p> <p>Gemäß Dokumentenvorlage zum Modul 3 eines Dossiers zur frühen Nutzenbewertung des G-BA beschreibt die Zielpopulation die „Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt“ [3]. Die Kombination von Linagliptin mit Insulin mit oder ohne Metformin kommt gemäß Zulassung zum Einsatz, wenn die Behandlung mit Insulin mit oder ohne Metformin alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [1].</p>	<p>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. Um diese Unsicherheit abzubilden, wird für die Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen im Beschluss eine Spanne für die Anzahl der Patienten angegeben.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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 Schätzung des G-BA zur Zielpopulation beachtet explizit nicht, dass für einen Teil der in der Zielpopulation berücksichtigten Patienten „eine Insulin-Behandlung, mit oder ohne Metformin, ausreichend ist und eine Therapie mit einem zusätzlichen oralen Antidiabetikum, entsprechend des zu bewertenden Anwendungsgebietes, nicht erforderlich ist“ [2]. Das bedeutet, dass die Patienten, die mit der bisherigen Therapie (Insulin bzw. Insulin + Metformin) ausreichend behandelt sind, mit in die Berechnung der Zielpopulation eingehen, obwohl diese Patienten von der Zulassung von Linagliptin als Add-on zu Insulin nicht abgedeckt sind. Deshalb kann BI/Lilly der Berechnung der Zielpopulation des G-BA nicht zustimmen. Alternativ wird BI/Lilly die Berechnung der Zielpopulation gemäß Zulassung herleiten, wie sie ihrer Methodik nach bereits im Dossier zu Linagliptin [4] verwendet und in den Beschlüssen zu Linagliptin durch den G-BA bereits akzeptiert wurde [5;6]. Auch das IQWiG beschreibt dieses Vorgehen in der Dossierbewertung A12-16 [7] (Bewertung eines DPP-4-Inhibitors in Kombination mit Metformin und Insulin) als nachvollziehbar und plausibel.</p> <p>Ferner ist zu beachten, dass die Definition der Zielpopulation als Anzahl der Patienten, die gemäß Zulassung eines Arzneimittels in Frage kommen, im Falle zahlreicher etablierter Therapieoptionen und Verordnungshinweisen allein nicht zielführend ist. Sie stellt das</p>	<p>Dabei legt der G-BA annäherungsweise die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Patientenzahl als untere Grenze der Spanne zugrunde.</p> <p>Die obere Grenze bildet die Patientenzahl ab, die für eine Behandlung mit Gliptinen in Kombination mit Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika in Frage kommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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>maximal mögliche Potential an GKV-Patienten dar. Bei der Therapieentscheidung sind jedoch die gültigen evidenzbasierten Leitlinien und die Therapiehinweise des G-BA zu beachten. Deshalb wird im Folgenden zusätzlich zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nach der G-BA Dokumentenvorlage ergänzend auch eine maximale GKV-relevante Population, für die DPP-4-Inhibitoren unter Berücksichtigung der Therapiehinweise des G-BA [8-10] in Frage kommen, hergeleitet.</p> <p><u>Begründung für die Wahl der Therapiekaskade</u></p> <p>Die Angaben in den Therapiehinweisen wurden herangezogen, um die Reihenfolge bei der Therapieentscheidung abbilden zu können. So sind in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 nach dem Entwurf des Therapiehinweis des G-BA zu DPP-4-Inhibitoren Metformin und Sulfonylharnstoffe die oralen Antidiabetika der ersten Wahl [10]. Für den Fall, dass eine Kontraindikation, Unverträglichkeit oder keine ausreichende Wirkung für Metformin und/oder Sulfonylharnstoffe vorliegt, werden andere Antidiabetika verabreicht.</p> <p><u>Ergebnisse der Disease-Analyzer-Studie</u></p> <p>Laut der IMS <i>Disease Analyzer</i>-Studie [11], für deren Daten sich</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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>BI/Lilly aufgrund der notwendigen Tiefe/Detaillierung auf Wirkstoffebene entschieden hat, beläuft sich die Anzahl diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2 GKV-Patienten auf 5.239.029 in Deutschland. Innerhalb aller Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die eine Behandlung erhalten, werden 2.946.418 GKV-Patienten mit einer reinen OAD-Therapie versorgt (siehe Tabelle 1). Die GKV-Patienten in der OAD-Therapie verteilen sich wiederum mit 72,9% (2.147.730) auf die Mono-, mit 24,3% (715.500) auf die Zweifach- und mit 2,8% (81.832) auf die Dreifachtherapie. 424.848 GKV-Patienten erhalten eine Kombination aus Insulin und OAD. Davon werden 415.054 GKV-Patienten mit einer Kombination aus Insulin und ein oder zwei OAD behandelt.</p> <p>Tabelle 1: Diabetes mellitus Typ 2 Therapieformen der GKV-Patienten</p> <table border="1" data-bbox="286 1038 1131 1359"> <thead> <tr> <th>Therapieform</th> <th>Patienten</th> <th>Anteil</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OAD Therapie</td> <td>2.946.418</td> <td>100,0%</td> </tr> <tr> <td> Monotherapie</td> <td>2.147.730</td> <td>72,9%</td> </tr> <tr> <td> Zweifachtherapie</td> <td>715.500</td> <td>24,3%</td> </tr> <tr> <td> Dreifachtherapie</td> <td>81.832</td> <td>2,8%</td> </tr> <tr> <td> Mehrfachtherapie (vier und mehr OAD)</td> <td>1.357</td> <td>0,0%</td> </tr> </tbody> </table>	Therapieform	Patienten	Anteil	OAD Therapie	2.946.418	100,0%	Monotherapie	2.147.730	72,9%	Zweifachtherapie	715.500	24,3%	Dreifachtherapie	81.832	2,8%	Mehrfachtherapie (vier und mehr OAD)	1.357	0,0%	
Therapieform	Patienten	Anteil																		
OAD Therapie	2.946.418	100,0%																		
Monotherapie	2.147.730	72,9%																		
Zweifachtherapie	715.500	24,3%																		
Dreifachtherapie	81.832	2,8%																		
Mehrfachtherapie (vier und mehr OAD)	1.357	0,0%																		

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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="282 529 1131 719"> <tr> <td>Insulin + OAD</td> <td>424.848</td> <td>100,0%</td> </tr> <tr> <td>Insulin + ein OAD</td> <td>322.706</td> <td>76,0%</td> </tr> <tr> <td>Insulin + zwei OAD</td> <td>92.347*</td> <td>21,7%</td> </tr> <tr> <td>Insulin + mehr als zwei OAD</td> <td>9.795</td> <td>2,3%</td> </tr> </table> <p>OAD: Orale Antidiabetika; Quelle: <i>Disease Analyzer</i> 2011 [11]</p> <p>*Die Zahl von 92.347 stellt eine deutliche Überschätzung der Zahl der Patienten dar, da Linagliptin ausschließlich die Zulassung für die Kombination mit Insulin + Metformin + x hat, andere OAD (SU, Pioglitazon, Acarbose etc.) entsprechen nicht der Zulassung von Linagliptin in Kombination zu Insulin.</p> <p><u>Reihenfolge bei der Therapieentscheidung</u></p> <p>Laut Entwurf des Therapiehinweises zu DPP-4-Inhibitoren sollen DPP-4-Inhibitoren in Kombination mit Insulin nur eingesetzt werden, wenn die Patienten nicht für eine Intensivierung der Insulintherapie geeignet sind und eine Therapie mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt bzw. diese Wirkstoffe wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht eingesetzt werden können [10]. Aufgrund dieses Entwurfs des Therapiehinweises des G-BA zu DPP-4-Inhibitoren ergeben sich, wie in Abbildung 1 dargestellt, für die Therapie mit OAD zwei jeweils zweiarmige Aufteilungen in die entsprechenden Therapiearme. Die erste Aufteilung fragt nach der</p>	Insulin + OAD	424.848	100,0%	Insulin + ein OAD	322.706	76,0%	Insulin + zwei OAD	92.347*	21,7%	Insulin + mehr als zwei OAD	9.795	2,3%		
Insulin + OAD	424.848	100,0%													
Insulin + ein OAD	322.706	76,0%													
Insulin + zwei OAD	92.347*	21,7%													
Insulin + mehr als zwei OAD	9.795	2,3%													

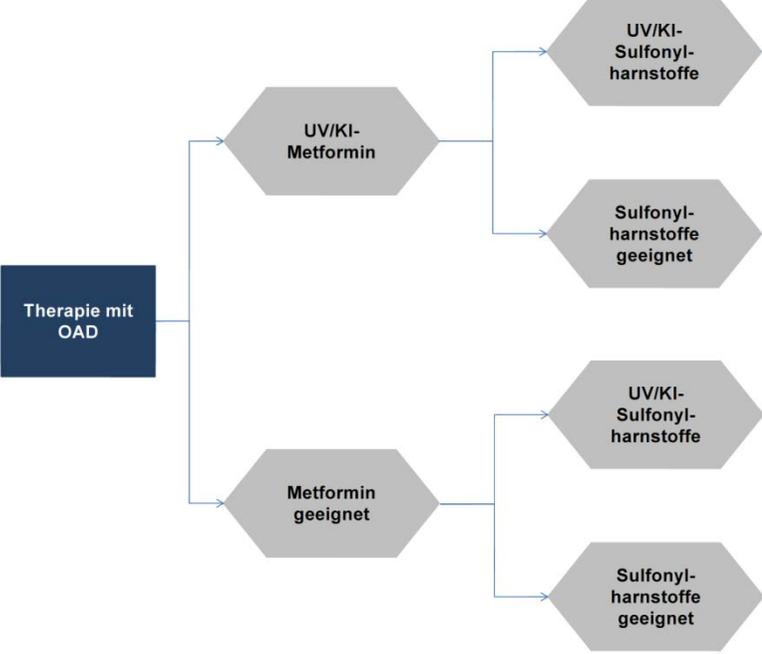
Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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>Verträglichkeit von Metformin, da Metformin als Therapeutikum der ersten Wahl eingesetzt werden soll. Die Patienten werden in den Therapiearm</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin („Metformin geeignet“) <p>und in den Therapiearm von Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin („UV/KI-Metformin“) <p>aufgeteilt.</p> <p>Die zweite Verzweigung teilt die Patienten der oben dargestellten Therapiearme auf jeweils zwei weitere Untertherapiearme auf, die sich ebenfalls aus dem Entwurf des Therapiehinweises des G-BA zu DPP-4-Inhibitoren ergibt [10]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Sulfonylharnstoffe („Sulfonylharnstoffe geeignet“) <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Sulfonylharnstoff- 	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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>fe („UV/KI-Sulfonylharnstoffe“).</p> <p>Aus diesen Verteilungen ergeben sich folgende vier mögliche Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none">• „Metformin geeignet + Sulfonylharnstoffe geeignet“• „Metformin geeignet + UV/KI-Sulfonylharnstoffe“• „UV/KI-Metformin + Sulfonylharnstoffe geeignet“• „UV/KI-Metformin + UV/KI-Sulfonylharnstoffe“ <p>Abbildung 1 zeigt diese Einteilung schematisch.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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>Abbildung 1: Schematische Darstellung der möglichen Patientengruppen OAD: Orale Antidiabetika, UV: Unverträglichkeit, KI: Kontraindikation, SH: Sulfonylharnstoff.</p> <p><u>Kombinationstherapie mit Insulin und einem OAD</u></p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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 Versorgungssituation in der Kombinationstherapie mit Insulin und einem OAD stellt sich laut <i>Disease Analyzer</i>-Studie wie in Tabelle 2 dar.</p> <p>Tabelle 2: Häufigkeit von Kombinationstherapie mit Insulin und einem OAD</p> <table border="1" data-bbox="286 762 1111 1050"> <thead> <tr> <th>Medikation</th> <th>Patienten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kombinationstherapie mit Insulin und einem OAD</td> <td>322.706</td> </tr> <tr> <td>Insulin + Metformin</td> <td>254.697</td> </tr> <tr> <td>Insulin + Sulfonylharnstoffe</td> <td>40.492</td> </tr> <tr> <td>Insulin + DPP-4-Inhibitoren</td> <td>14.755</td> </tr> <tr> <td>Insulin + Sonstige*</td> <td>12.762</td> </tr> </tbody> </table> <p>*hierunter fallen v.a. Glitazone, Alpha-Glucosidase-Hemmer und Glinide</p> <p>Die Aufteilung der GKV-Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Insulin und einem OAD bekommen, auf die jeweiligen medikamentösen Therapieregime zeigt Abbildung 2 (im Anhang zu dieser Stellungnahme findet sich diese Grafik in vergrößerter Form) [12].</p>	Medikation	Patienten	Kombinationstherapie mit Insulin und einem OAD	322.706	Insulin + Metformin	254.697	Insulin + Sulfonylharnstoffe	40.492	Insulin + DPP-4-Inhibitoren	14.755	Insulin + Sonstige*	12.762	
Medikation	Patienten													
Kombinationstherapie mit Insulin und einem OAD	322.706													
Insulin + Metformin	254.697													
Insulin + Sulfonylharnstoffe	40.492													
Insulin + DPP-4-Inhibitoren	14.755													
Insulin + Sonstige*	12.762													

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

<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>Abbildung 2: Verteilung der Patienten auf die Kombinationstherapieregime mit Insulin und einem OAD [12] OAD: Orale Antidiabetika, UV: Unverträglichkeit, KI: Kontraindikation.</p> <p><u>Kombinationstherapie mit Insulin und zwei OAD</u></p> <p>Tabelle 3 zeigt die Versorgungssituation in der Kombinationstherapie mit Insulin und zwei OAD laut <i>Disease Analyzer</i>-Studie.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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>Tabelle 3: Häufigkeit von Kombinationstherapie mit Insulin und zwei OAD</p> <table border="1" data-bbox="286 612 1131 979"> <thead> <tr> <th>Medikation</th> <th>Patienten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kombinationstherapie mit Insulin und zwei OAD</td> <td>92.347</td> </tr> <tr> <td>Insulin + Metformin + SU</td> <td>34.514</td> </tr> <tr> <td>Insulin + Metformin + DPP-4-Inhibitoren</td> <td>46.810</td> </tr> <tr> <td>Insulin + Metformin + Sonstige*</td> <td>1.993</td> </tr> <tr> <td>Insulin + Sonstige* + DPP-4</td> <td>806</td> </tr> <tr> <td>Insulin + Sonstige*</td> <td>8.226</td> </tr> </tbody> </table> <p>*hierunter fallen v.a. Glitazone, Alpha-Glucosidase-Hemmer und Glinide</p> <p>Die Aufteilung der GKV-Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Insulin und zwei OAD bekommen, auf die jeweiligen medikamentösen Therapieregime zeigt Abbildung 3 (im Anhang zu dieser Stellungnahme findet sich diese Grafik in vergrößerter Form) [12].</p>	Medikation	Patienten	Kombinationstherapie mit Insulin und zwei OAD	92.347	Insulin + Metformin + SU	34.514	Insulin + Metformin + DPP-4-Inhibitoren	46.810	Insulin + Metformin + Sonstige*	1.993	Insulin + Sonstige* + DPP-4	806	Insulin + Sonstige*	8.226	
Medikation	Patienten															
Kombinationstherapie mit Insulin und zwei OAD	92.347															
Insulin + Metformin + SU	34.514															
Insulin + Metformin + DPP-4-Inhibitoren	46.810															
Insulin + Metformin + Sonstige*	1.993															
Insulin + Sonstige* + DPP-4	806															
Insulin + Sonstige*	8.226															

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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)
-----------------	--	---

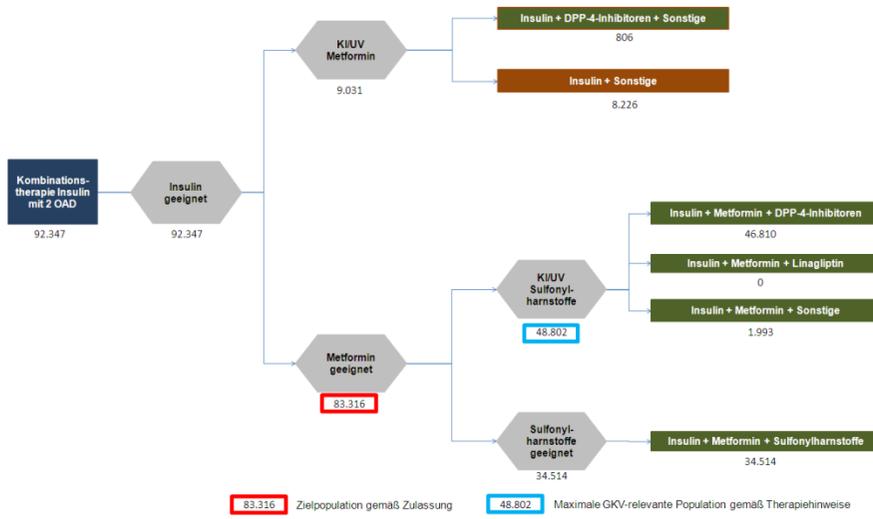


Abbildung 3: Verteilung der Patienten auf die Kombinationstherapieregime mit Insulin und zwei OAD [12]
OAD: Orale Antidiabetika, UV: Unverträglichkeit, KI: Kontraindikation.

Zielpopulation nach Zulassung

Linagliptin ist für das neue Anwendungsgebiet Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin zugelassen. Analog zu den oben entwickelten Zahlen ergeben sich folgende

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>						
	<p>Zuteilungen zu den Therapieregimen:</p> <p>Tabelle 4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nach Zulassung</p> <table border="1" data-bbox="286 695 1131 850"> <thead> <tr> <th>Therapiesc</th> <th>Patienten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kombinationstherapie mit Insulin und einem OAD</td> <td>322.706</td> </tr> <tr> <td>Kombinationstherapie mit Insulin und zwei OAD</td> <td>83.316</td> </tr> </tbody> </table> <p>Demnach ergeben sich für die Zielpopulation nach Zulassung insgesamt 406.022 GKV-Patienten.</p> <p><u>Maximale GKV-relevante Population gemäß der Therapiehinweise</u></p> <p>Unter Berücksichtigung des Entwurfs des Therapiehinweises für DPP-4-Inhibitoren des G-BA [11] ist die Anwendung von DPP-4-Inhibitoren in der Kombinationstherapie mit Insulin auf die Patienten zu beschränken, die für eine Intensivierung der Insulintherapie nicht geeignet sind und bei denen eine Therapie mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt bzw. diese Wirkstoffe wegen Unverträglichkeit oder</p>	Therapiesc	Patienten	Kombinationstherapie mit Insulin und einem OAD	322.706	Kombinationstherapie mit Insulin und zwei OAD	83.316	
Therapiesc	Patienten							
Kombinationstherapie mit Insulin und einem OAD	322.706							
Kombinationstherapie mit Insulin und zwei OAD	83.316							

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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>Kontraindikation nicht eingesetzt werden können.</p> <p>Analog zur Zielpopulation ergeben sich folgende Zuteilungen zu den Therapieregimen:</p> <p>Tabelle 5: Anzahl der Patienten in der maximalen GKV-relevanten Population gemäß der Therapiehinweise</p> <table border="1" data-bbox="286 762 1131 917"> <thead> <tr> <th>Therapiesc</th> <th>Patienten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kombinationstherapie mit Insulin und einem OAD</td> <td>27.518</td> </tr> <tr> <td>Kombinationstherapie mit Insulin und zwei OAD</td> <td>48.802</td> </tr> </tbody> </table> <p>Demnach ergeben sich für die maximale GKV-relevante Population gemäß der Therapiehinweise insgesamt 76.320 GKV-Patienten.</p>	Therapiesc	Patienten	Kombinationstherapie mit Insulin und einem OAD	27.518	Kombinationstherapie mit Insulin und zwei OAD	48.802	
Therapiesc	Patienten							
Kombinationstherapie mit Insulin und einem OAD	27.518							
Kombinationstherapie mit Insulin und zwei OAD	48.802							

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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. 8	<p><u>Berechnung des Körpergewicht der Typ 2 Diabetiker</u></p> <p>In der vom G-BA durchgeführten Bewertung wird zur Kostenberechnung des Insulins ein durchschnittliches Körpergewicht eines Deutschen nach Mikrozensus 2009 [13] von 75,6 kg angenommen. Der G-BA merkt an, dass dabei weder „Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern“ noch „der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über diesem Durchschnittswert liegen kann“ berücksichtigt wurde. Des Weiteren wird außer Acht gelassen, dass das Durchschnittsalter der Diabetiker nach Tabelle 1 der G-BA Bewertung bei etwa 65 Jahren liegt. Diese Herangehensweise wird von BI/Lilly nicht unterstützt.</p> <p>Sowohl das erhöhte Durchschnittsalter als auch die asymmetrische Geschlechterverteilung von Typ 2 Diabetikern werden im vom G-BA zur Prävalenzschätzung bestimmten Datensatz von Wilke, Ahrendt, Schwartz et al. [14] abgebildet. Die in Tabelle 1 der</p>	<p>Gemäß Fachinformation²² liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 – 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der 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.</p>

²² Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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>Bewertung präsentierten Daten zur Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 zeigen ein Durchschnittsalter von 64,8 Jahren eine Geschlechterverteilung von 33,63% weiblich und 66,37% männlich.</p> <p>Die Mikrozensususerhebung 2009 des Statistischen Bundesamtes ergab die in</p> <p>Tabelle 6 dargestellten Durchschnittsgewichte in der Altersgruppe mit der höchsten T2DM Prävalenz.</p> <p>Tabelle 6: Durchschnittliches Gewicht der Altersgruppe 50-75+ nach der Mikrozensus-Erhebung von 2009</p> <table border="1" data-bbox="293 932 1055 1334"> <thead> <tr> <th>Altersgruppe (Jahre)</th> <th>Männer</th> <th>Frauen</th> <th>Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50-55</td> <td>85,8 kg</td> <td>69,4 kg</td> <td>77,7 kg</td> </tr> <tr> <td>55-60</td> <td>85,9 kg</td> <td>70,7 kg</td> <td>78,3 kg</td> </tr> <tr> <td>60-65</td> <td>85,2 kg</td> <td>71,0 kg</td> <td>78,1 kg</td> </tr> <tr> <td>65-70</td> <td>84,4 kg</td> <td>71,2 kg</td> <td>77,6 kg</td> </tr> <tr> <td>70-75</td> <td>83,3 kg</td> <td>71,3 kg</td> <td>77,0 kg</td> </tr> <tr> <td>75 und mehr</td> <td>79,0 kg</td> <td>67,4 kg</td> <td>72,0 kg</td> </tr> </tbody> </table>	Altersgruppe (Jahre)	Männer	Frauen	Gesamt	50-55	85,8 kg	69,4 kg	77,7 kg	55-60	85,9 kg	70,7 kg	78,3 kg	60-65	85,2 kg	71,0 kg	78,1 kg	65-70	84,4 kg	71,2 kg	77,6 kg	70-75	83,3 kg	71,3 kg	77,0 kg	75 und mehr	79,0 kg	67,4 kg	72,0 kg	
Altersgruppe (Jahre)	Männer	Frauen	Gesamt																											
50-55	85,8 kg	69,4 kg	77,7 kg																											
55-60	85,9 kg	70,7 kg	78,3 kg																											
60-65	85,2 kg	71,0 kg	78,1 kg																											
65-70	84,4 kg	71,2 kg	77,6 kg																											
70-75	83,3 kg	71,3 kg	77,0 kg																											
75 und mehr	79,0 kg	67,4 kg	72,0 kg																											

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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>Es gibt weitere Hinweise, die darauf hindeuten, dass das Gewicht von Typ 2 Diabetikern oberhalb des vom G-BA angenommenen Durchschnitts liegt. Die Daten der DETECT-Studie, einer mehrstufigen bundesweiten klinisch-epidemiologischen Querschnitts- und Längsschnittstudie aus dem Jahr 2003, zeigen, dass von 8.188 Typ 2-Diabetikern 39,4% einen als Übergewicht klassifizierten BMI aufwiesen und weitere 43,6% einen als Fettleibigkeit klassifizierten. [7]</p> <p>Die CHOICE (<i>Changes to Treatment and Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Initiating Injectable Therapy</i>)-Studie untersuchte mit Insulin behandelte Diabetiker und fand bei diesen ein Durchschnittsgewicht von 89 kg [6]. Auch die Patienten in der primären Zulassungsstudie 1218.36 von Boehringer Ingelheim für Linagliptin als Add-on zu Insulin zeigten mit 86 kg ein ähnliches Durchschnittsgewicht.</p> <p>Die Daten aus der INSTIGATE (<i>Insulin Titration – Gaining an Understanding of the Burden of Type 2 Diabetes in Europe</i>)-Studie zeigen einen Insulinbedarf von bereits 62,2 IU pro Tag nach 6 Monaten bei Patienten mit interventionsbedürftiger Stoffwechsellaage und Adipositas [7].</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

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)
	Insofern ist davon auszugehen, dass das Gewicht der Mehrheit der Diabetiker über 75,6 kg liegt und somit die tatsächlich benötigte Humaninsulindosis höher ist, als die in den Berechnungen des G-BA angenommen 37,8 - 75,6 IU. Wenn man die Daten der CHOICE-Studie berücksichtigt, läge die durchschnittliche Menge des benötigten Insulins eher zwischen 44,5 und 89 IU pro Tag.	

Literaturverzeichnis

- [1] Boehringer Ingelheim. SPC Trajenta 5 mg Filmtabletten, Linagliptin. Verfügbar unter: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h707.htm> (Abgerufen am: 10.03.2013)
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA) - Wirkstoff: Linagliptin. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-184/Nutzenbewertung_Linagliptin%20Neues%20AWG_G-BA.pdf (Abgerufen am: 10.03.2013)
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011 - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2996/II-5_Dossiervorlage_Modul3.pdf (Abgerufen am: 2013 March 10)
- [4] Boehringer Ingelheim. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Linagliptin (Trajenta®) - Modul 3. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-24/2011-09-28_Modul3A_Linagliptin.pdf (Abgerufen am: 10.03.2013)
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Linagliptin, 29. März 2012. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1472/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin.pdf (Abgerufen am: 10.03.2013)
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin. Vom 21. Februar 2013. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1654/2013-02-21_AM-RL-XII_Linagliptin.pdf (Abgerufen am: 10.03.2013)
- [7] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A12-16. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-175/2013-02-13_A12-16_Saxagliptin-Metformin_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf (Abgerufen am: 10.03.2013)
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin vom 10. April. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-655/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_BAnz.pdf (Abgerufen am: 10.03.2013)
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin vom 18. Dezember. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin_BAnz.pdf (Abgerufen am: 10.03.2013)
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Glip-
tinen bzw. DPP-4 Inhibitoren vom 7. Dezember 2010. Verfügbar unter: [http://www.g-
ba.de/downloads/40-268-1509/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1509/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine_TrG.pdf) (Abgerufen
am: 10.03.2013)

- [11] Kostev K. IMS® Disease Analyzer - Patient Flows im Diabetes Markt. IMS Health,
März 2012. Data on file. 2012.
- [12] Boehringer Ingelheim. Vergrößerte Abbildungen aus der Stellungnahme von Boeh-
ringer Ingelheim zur Nutzenbewertung des G-BA zu Linagliptin (neues AWG). (Ab-
gerufen am: 10.03.2013)
- [13] Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der
Bevölkerung 2009. Verfügbar unter:
[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustan
d/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile) (Abgerufen am:
10.03.2013)
- [14] Wilke T, Ahrendt P, Schwartz D, Linder R, Ahrens S, Verheyen F. Inzidenz und Prä-
valenz von Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland - Eine Analyse auf Basis von 5,43
Mio. Patientendaten. Dtsch med Wochenschr 2013 2013 Mar 10;138(03):69-75.

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22.03.2013
Stellungnahme zu	Linagliptin (neues Anwendungsgebiet)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kosten der Intensivierung einer Insulintherapie</p> <p>Die Kosten der Intensivierung einer Insulintherapie sind aus unserer Sicht in der aktuellen G-BA Nutzenbewertung zu Linagliptin (neues Anwendungsgebiet) nicht adäquat abgebildet.</p> <p>Ausgehend von einer nicht ausreichenden Insulintherapie mit oder ohne Metformin führt die zusätzliche Gabe eines DDP-4 Inhibitors regelhaft zu einer Beibehaltung oder gar zu einer Verringerung der Insulindosis.</p> <p>Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie hingegen erfolgt eine Steigerung der Insulindosis bzw. eine Umstellung des Insulintherapieprogrammes, die sich aus dem Anwendungsgebiet ableitet, Fachinformation Linagliptin:</p> <p><i>„.....in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.“</i></p> <p>Vor diesem Hintergrund sind die dadurch entstehenden Kosten abzubil-</p>	<p>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 Fachinformation²³ 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</p>

²³ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den, d. h. Kosten für eine Insulindosiserhöhung einer bestehenden basal-unterstützten oralen Therapie (BOT), für einen Regimewechsel zu einer konventionellen Insulintherapie (CT) oder für einen Regimewechsel zu einer intensivierten Insulintherapie (ICT).</p> <p>Darüber hinaus sind neben den Blutzuckerteststreifen auch die jeweiligen Verbräuche und Kosten für Insulinpens, Pen-Nadeln sowie Lanzetten und Alkoholtupfer zu berücksichtigen. Diese ergeben sich zwingend aus der Notwendigkeit der sachgemäßen Durchführung einer Insulintherapie und dürfen nicht außer Betracht gelassen werden.</p>	<p>über dem Durchschnittswert von 75,6 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p> <p>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 ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- 1) Fachinformation zu Linagliptin[®] der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	22.03.2013
Stellungnahme zu	Linagliptin/Trajenta®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.12.2012 hat für Linagliptin (neues Anwendungsgebiet) mit dem Handelsnamen Trajenta® ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.03.2013 die entsprechende „Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA); Wirkstoff: Linagliptin; nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA“ 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 aus der gleichen Wirkstoffklasse der DPP4-Hemmer (Vildagliptin) bzw. deren Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vertreibt, bei welcher die Nutzenbewertung unmittelbar bevorsteht. Darüber hinaus hat die Novartis Pharma GmbH weitere Wirkstoffe zur Behandlung des Diabetes mellitus in der Entwicklung, die von einer entsprechenden Nutzenbewertung betroffen wären.

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

- 1) Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- 2) Transparenz der Datenquellen,
- 3) Analyse des G-BA zur Prävalenz und Inzidenz,
- 4) Berechnung des Insulin-Verbrauchs,
- 5) Zahl/Anteil der Patienten, die mit Metformin nicht behandelt werden können,
- 6) Therapiekosten,
- 7) Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V,
- 8) Nicht-Berücksichtigung des höheren Durchschnittsgewichtes bei Patienten mit DMT2.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Unter Punkt 1 führt der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Im Hinweis wird die Therapie nur mit Humaninsulin als Vergleichstherapie benannt, wenn „Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist“.</p> <p>Nach unserer Meinung ist diese Definition nicht zielführend. Metformin ist nach den Leitlinien (1;2) als medikamentöse Therapie der ersten Wahl definiert, die vor allem dann nicht eingesetzt werden soll, wenn Kontraindikationen bestehen oder die Therapie nicht vertragen wird. Dies ist klar voneinander zu differenzieren. Patienten mit einer Kontraindikation mögen eine Metformin-Therapie theoretisch individuell vertragen, die vorliegenden klinischen Daten sprechen aber gegen den generellen Einsatz. Metformin wird daher nicht eingesetzt, wenn Kontraindikationen bestehen oder der individuelle Patient die Therapie aufgrund eines vorangegangenen Einsatzes nicht verträgt, sodass eine weitere Therapie nicht indiziert ist. Es ist anzunehmen, dass dies die überwiegende Mehrheit der Patientenpopulation ausmacht. „Wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist“ aber gut vertragen wird, würde man die Metformin-Therapie im Allgemeinen nicht beenden, wie dies der G-BA unterstellt, sondern im ersten Schritt eine Kombinationstherapie unter Beibehaltung von Metformin anstreben. Dies kann auch die Kombination mit Humaninsulin umfassen. Auch wenn es Fachgesellschaften gibt, die den</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist:</p> <ul style="list-style-type: none">- die Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin <p><i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i></p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</p> <ol style="list-style-type: none">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 Linagliptin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einsatz von Insulin allein schon an dritter Stufe in Erwägung ziehen, so ist dies auch hier nur eine von mehreren Optionen, aus denen patientenindividuell ausgewählt werden soll (2). Nur wenn davon auszugehen ist, dass die Therapie mit Metformin gänzlich unwirksam ist und das Risiko den Nutzen überwiegt, ist anzunehmen, dass diese Therapie beendet würde.</p> <p>Eine bessere Formulierung des Hinweises zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin wäre daher an dieser Stelle „wenn Metformin unwirksam ist, nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist“. Der Anteil der Patienten der keinerlei klinische Reaktion auf eine angemessen dosierte Metformin-Therapie zeigt, sollte gegenüber den anderen beiden Kriterien einen sehr kleinen Anteil darstellen.</p>	<p>In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.</p> <p>Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{24,25}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt²⁶.</p> <p>4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. In der im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtenden Therapiesituation ist eine Insulintherapie, gegebenenfalls in Kombination mit Metformin, indiziert.</p>

²⁴ 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.

²⁵ 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.

²⁶ 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>
<p>2. Transparenz der Datenquellen</p> <p>Unter dem Punkt „Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland“ bezieht sich der G-BA auf die Analyse eines bundesweiten Datensatzes der Techniker Krankenkasse aus dem Jahr 2008.</p> <p>Generell wäre es für den Prozess hilfreich, wenn für pharmazeutische Unternehmer ebenso die Möglichkeit bestünde, für epidemiologische Fragestellungen auch Versorgungsdaten im Rahmen von Forschungsprojekten der Versorgungsforschung nutzen zu können.</p>	<p>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. Um diese Unsicherheit abzubilden, wird für die Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen eine Spanne für die Anzahl der Patienten angegeben.</p> <p>Dabei legt der G-BA annäherungsweise die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Patientenzahlen als untere Grenze der Spanne zugrunde.</p> <p>Die obere Grenze bildet die Patientenzahl ab, die für eine Behandlung mit Gliptinen in Kombination mit Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika in Frage kommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Analyse des G-BA zur Prävalenz und Inzidenz</p> <p>Der G-BA hat zur Schätzung der Prävalenz die Diagnose ICD-10 E11 gewählt. Dies birgt das Risiko, dass es zu einer systematischen Unterschätzung der Patientenzahlen kommt. Es ist davon auszugehen, dass die ICD-10 Kodierung nicht lückenlos vorliegt, so dass es zielführend ist, als weiteres Kriterium eine Verknüpfung vorzunehmen, wie z.B. GKV-Patienten mit mindestens einer OAD/GLP-1 Verordnung im Zeitraum und/oder der Diagnosestellung E11 (gesichert).</p>	<p>Zur Herleitung der Patientenzahlen im Beschluss, siehe Ausführungen zu 2.) auf Seite 64.</p>
<p>4. Berechnung des Insulin-Verbrauchs</p> <p>Die Tagesdosis von Humaninsulin richtet sich nach der individuellen und angestrebten Stoffwechseleinstellung des Patienten. Die Novartis Pharma GmbH stimmt daher dem G-BA zu, dass zur Berechnung des Insulin-Verbrauchs und der daraus resultierenden Kosten die zu applizierenden Einheiten entsprechend Fachinformation zu wählen und mit dem durchschnittlichen Körpergewicht der Patienten zu multiplizieren sind. Dies führt zu einer Abschätzung, die der Versorgung näher kommt, als die Anwendung der entsprechenden DDDs.</p> <p>In der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013 wird die definierte Tagesdosis für</p>	<p>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 Fachinformation²⁷ 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 grundsätz-</p>

²⁷ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>NPH-Insulin human (ATC-Code: A10AC01) mit 40 Einheiten zur parenteralen Verabreichung angegeben.</p> <p>Aufgrund der patientenindividuellen Dosierung von NPH-Insulin human ist die Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient auf Basis dieser definierten Tagesdosis jedoch nicht zweckmäßig.</p> <p>Aus methodischer Sicht ist es daher zu begrüßen, dass die Ermittlung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht auf Basis der definierten Tagesdosis durchgeführt wurde, sondern patientenindividuelle Faktoren wie das Körpergewicht Berücksichtigung fanden.</p>	<p>lich 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.</p>
<p>5. Zahl/Anteil der Patienten, die mit Metformin nicht behandelt werden können</p> <p>In den Tabellen stellt der G-BA Informationen für die Gruppe der Patienten dar, die seiner Meinung nach das Kriterium erfüllen, nur mit Insulin behandelt zu werden. Es finden sich allerdings keine Angaben zur Größe dieser Population. Dies betrifft vor allem den Teil der Patienten, bei denen „Metformin nicht ausreichend wirksam“ ist, aber nach Ansicht des G-BA abgesetzt würde, anstatt zunächst eine Kombinationstherapie zu wählen.</p>	<p>Zur Herleitung der Patientenzahlen im Beschluss, siehe Ausführungen zu 2.) auf Seite 64.</p>
<p>6. Therapiekosten</p> <p>Bei der Ermittlung der Therapiekosten wird darauf hingewiesen, dass die Berechnungen auf Angaben der Lauer-Taxe zum Stand vom 1. Januar 2013 (für Metformin und NPH-Insulin) sowie zum Stand vom 15. August 2012 (für Linagliptin) basieren.</p>	<p>Die Therapiekosten im Beschluss basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2013 für Metformin und Insulin; 15. August 2012 für Linagliptin, Linagliptin in Deutschland zurzeit nicht in Verkehr).</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit dem 1. Januar 2013 haben sich allerdings einige Änderungen bei der Preisbildung ergeben, die bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten konsistent sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien Berücksichtigung finden sollten.</p> <p>So haben sich mit der Zweiten Verordnung zur Änderung der Arzneimittelpreisverordnung die Apothekenverkaufspreise ab dem 01.01.2013 geändert. Der Festzuschlag für die Abgabe von verschreibungspflichtigen Fertigarzneimitteln durch Apotheken wurde hierbei von 8,10 EUR auf 8,35 EUR angehoben (3).</p> <p>Eine weitere Änderung betrifft den Pflichtrabatt der Apotheke. Nach § 130 SGB V Absatz 1 erhalten die Krankenkassen von den Apotheken für verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel einen Abschlag von 2,05 EUR je Arzneimittel. Für das Kalenderjahr 2013 ist dieser Abschlag erstmalig von den Vertragspartnern in der Vereinbarung nach § 129 Abs. 2 SGB V so anzupassen, dass die Summe der Vergütungen der Apotheken für die Abgabe verschreibungspflichtiger Arzneimittel leistungsgerecht ist unter Berücksichtigung von Art und Umfang der Leistungen und der Kosten der Apotheken bei wirtschaftlicher Betriebsführung. Der Deutsche Apothekerverband und der GKV-Spitzenverband konnten sich jedoch bislang noch nicht auf dem Verhandlungsweg über die Höhe des Pflichtrabatts der Apotheke für das Jahr 2013 verständigen (Stand: 21.03.2013). Entsprechend einer Resolution des Deutschen Apothekerverbandes vom 27. November 2012 wird bis zum Erreichen der endgültigen Lösung ein Abschlag von</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1,75 EUR bei der Abrechnung mit den Krankenkassen entsprechend der gesetzlichen Regelung abgerechnet (4).</p> <p>Der derzeit reduzierte Pflichtrabatt der Apotheke wurde vom G-BA nicht berücksichtigt. Bei der Ermittlung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte wurde weiterhin von 2,05 EUR pro Packung ausgegangen.</p>	
<p>7. Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V</p> <p>Bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten für Festbetragsarzneimittel wurde pauschal ein 10 %-iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis abgezogen. Dieses Vorgehen ist aus methodischer Sicht zu kritisieren.</p> <p>Für patentfreie Arzneimittel ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Abs. 3b Satz 1 SGB V in Höhe von 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer.</p> <p>Beim Abzug des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers ist allerdings zu berücksichtigen, dass dieser Rabatt nicht auf alle Packungen gezahlt wird. So hat eine eigene Berechnung ergeben, dass im Zeitraum zwischen Januar 2012 und Dezember 2012 bei nur 4,7 % der im deutschen Markt verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen von Metformin (Monotherapie), welche zum Festbetrag zur Verfügung standen, der Rabatt nach §130a Abs. 3b Satz 1 SGB V entrichtet wurde. Eine pauschale Berück-</p>	<p>Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde im Beschluss vom 16. Mai 2013 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. Die Wirkstoffe Metformin und Humaninsulin sind zum Zeitpunkt der Beschlussfassung in entsprechende Festbetragsgruppen (Metformin: „Metformin, Stufe 1“ bzw. Humaninsulin: „Insuline“, Gruppe 2 Stufe 2) eingruppiert. Generische Produkte sind im Handel. Die Voraussetzungen nach § 130a Abs. 3b Satz 1 SGB V für die Berechnung eines Generikaabschlags sind somit erfüllt. Bei der Kostendarstellung im Beschluss wird seitens des G-BA ein einheitliches Vorgehen angestrebt. Wenn grundsätzlich die Voraussetzungen für Herstellerabschläge vorliegen, wie in diesem Fall, so werden sie standardmäßig berücksichtigt, unabhängig davon, ob aufgrund der aktuell vorliegenden Preisgestaltung tatsächlich ein Rabatt anfällt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sichtigung des 10%-igen Abschlags führt damit zu einer systematischen Unterschätzung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist aus methodischer Sicht abzulehnen.</p>	
<p>8. Nicht-Berücksichtigung des höheren Durchschnittsgewichtes bei Patienten mit DMT2</p> <p>Bei der Ermittlung der notwendigen Dosis von NPH-Insulin human wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend den Ergebnissen des Mikrozensus 2009 zu Grunde gelegt (5), sodass die durchschnittliche Tagesdosis, ausgehend von einem durchschnittlichen Insulinbedarf von 0,5 I.E. bis 1 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag, auf 37,8 I.E. pro Tag bis 75,6 I.E. pro Tag geschätzt wurde.</p> <p>In verschiedenen Untersuchungen zum DMT2 wurde gezeigt, dass die Lebenszeitprävalenz zum einen mit zunehmendem Alter ansteigt, und zum anderen mit einem hohen Body Mass Index korreliert ist (6). Es daher davon auszugehen, dass eine Berechnung auf Basis einer durchschnittlichen Tagesdosis von 37,8 I.E. pro Tag bis 75,6 I.E. pro Tag zu einer Unterschätzung der Jahrestherapiekosten von NPH-Insulin human bei Patienten mit DMT2</p>	<p>Gemäß Fachinformation²⁸ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 – 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der 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.</p>

²⁸ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>führt.</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH berücksichtigt eine realistische Schätzung der Jahrestherapiekosten von NPH-Insulin human die je nach Altersgruppe zu erwartende durchschnittliche Tagesdosis von NPH-Insulin human bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- (1) Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Haring HU, Joost HG, et al. Medical antihyperglycaemic treatment of type 2 diabetes mellitus: update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009 Oct;117(9):522-57.
- (2) Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes. Stand: 2013 March 13; URL: <http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de/> (abgerufen am 22. Mar 2013).
- (3) Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie. Zweite Verordnung zur Änderung der Arzneimittelpreisverordnung. *Bundesgesetzblatt* 2012 Sep 26;2012 Teil I(Nr. 45) ed. 2013.
- (4) ABDA. Deutscher Apothekerverband: Resolution zum Kassenabschlag. Stand: 2012 November 27; URL: http://www.abda.de/52+B6JmNIYXNoPWYxY2U2MmJIN2FjZTlxYzhIMjcwN2IzOWJhNzdjNmQ0JnR4X3R0bmV3cyU1QmJhY2tQaWQINUQ9MTA4OSZ0eF90dG5ld3MINUJ0dF9uZXdzJTVEPTIxNzQ_.html (abgerufen am 22. Mar 2013).
- (5) Statistisches Bundesamt. Ergebnisse zum gesundheitsrelevanten Verhalten des Mikrozensus 2009, Körpermaße nach Altersgruppen. Stand: 2009; URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html> (abgerufen am 22. Mar 2013).
- (6) Robert-Koch Institut. Symposium „Gemessen und gefragt – die Gesundheit der Deutschen unter der Lupe“, Wie hoch ist die Zahl der Erwachsenen mit Diabetes in Deutschland? Stand: 2012; URL: <http://www.degs-studie.de/deutsch/ergebnisse/degs1/symposium.html> (abgerufen am 22. Mar 2013).

5.4 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	22.03.2013
Stellungnahme zu	Linagliptin (Trajenta®)
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. F.-W. Dippel; Sanofi Deutschland GmbH; Potsdamer Strasse 8; 10785 Berlin

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>Eine Prognose zu Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 gestaltet sich auf Grund der Datenlage schwierig. Basis für die Gesamtzahl der Typ-2-Diabetiker in der für das Dossier relevanten Population GKV-Versicherter sollte daher die dokumentierten Daten aus der Risikostrukturausgleichsverordnung (RSAV) des Bundesversicherungsamtes (BVA) bilden. Im Risikostrukturausgleich werden 80 Erkrankungen erfasst [1], für die wiederum 112 zuschlagsfähige hierarchisierte Morbiditätsgruppen (HMG) definiert sind. Eine Zuordnung zu einer HMG erfolgt ausschließlich durch eine gesicherte Diagnose aus der vertragsärztlichen Versorgung sowie bei Krankenhausentlassung maßgeblichen Haupt- und Nebendiagnosen [2]. Somit ist eine Zuordnung als belegt aufzufassen und die Daten entsprechen einer Vollerhebung in der GKV-Population. Die dabei für Diabetes relevanten HMG sind folgende: HMG015 – Diabetes mit renalen oder multiplen Manifestationen, HMG016 – Diabetes mit peripheren zirkulatorischen Manifestationen oder Ketoazidosen, HMG017 – Diabetes mit sonstigen Komplikationen, HMG019 – Diabetes ohne oder mit nicht näher bezeichneten Komplikationen, HMG020 – Typ 1 Diabetes mellitus [2]. Mit der HMG020 erfolgt eine eindeutige</p>	<p>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. Um diese Unsicherheit abzubilden, wird für die Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen eine Spanne für die Anzahl der Patienten angegeben.</p> <p>Dabei legt der G-BA im Beschluss vom 16. Mai 2013 annäherungsweise die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stimmungsverfahren vorgetragene Patientenzahlen als untere Grenze der Spanne zugrunde.</p> <p>Die obere Grenze bildet die Patientenzahl ab, die für eine Behandlung mit Gliptinen in Kombination mit Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika in Frage kommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. F.-W. Dippel; Sanofi Deutschland GmbH; Potsdamer Strasse 8; 10785 Berlin

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)
	Abgrenzung zu anderen Diabetes Entitäten (hauptsächlich Typ 2). Unter der HMG020 werden für das Jahr 2010 588.614 Patienten geführt [3]. In den anderen HMG ergibt sich eine Patientenzahl von 5.769.070, die der Anzahl von Typ-2-Diabetikern entspricht [3].	
	Vorgeschlagene Änderung: Bei unsicherer epidemiologischer Datenlage sollten die Daten des Bundesversicherungsamtes (BVA) zur Abschätzung von Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung herangezogen werden.	

Literaturverzeichnis

1. Bundesversicherungsamt (2009): Bekanntgabe Das Bundesversicherungsamt hat gemäß § 31 Absatz 4 Satz 1 Risikostruktur-Ausgleichverordnung (RSAV) die nach § 31 Absatz 1 Satz 2 RSAV zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2010 festgelegt und gibt diese hiermit bekannt. Bonn, Deutschland: Bundesversicherungsamt.
[Zugriff: URL:
http://www.bundesversicherungsamt.de/nn_1440668/DE/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/Festlegung_Krankheiten_30092009.html.
2. Bundesversicherungsamt (2009): Erläuterungen zur Festlegung von Morbiditätsgruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren für den Jahresausgleich 2010. Bonn, Deutschland: Bundesversicherungsamt.
[Zugriff: URL:
http://www.bundesversicherungsamt.de/nn_1440668/DE/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/Festlegung_Klassifikationsmodell_30092009.html.
3. Bundesversicherungsamt (2011): Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich - Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2010. Berlin, Deutschland: Bundesversicherungsamt.
[Zugriff: 08.08.2012]. URL:
http://www.bundesversicherungsamt.de/cIn_339/nn_1936018/DE/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien_und_Auswertungen/Risikogruppenanteile_JA_2010.html.

5.5 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2013
Stellungnahme zu	Linagliptin / Trajenta®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemein</p> <p>Am 1. März 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website seine eigene Nutzenbewertung für Linagliptin (Trajenta®) in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin (neues Anwendungsgebiet) von Boehringer Ingelheim International GmbH im Vergleich zu der Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin (nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach § 35a SGB V veröffentlicht.</p> <p>Hierbei kommt der G-BA in seiner Bewertung zum Ergebnis, dass für Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt. Als Grund hierfür führt der G-BA an, dass der Hersteller die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA trotz Aufforderung nicht vorgelegt hat und somit die in § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge eintritt, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.</p> <p>Interessanter Weise hat sich der G-BA vorbehalten, für diese Nutzenbewertung bei nicht eingereichter erforderlicher Nachweise Aussagen zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland sowie zu den Therapiekosten der Kombination von Linagliptin mit Insulin und ggf. Metformin und der ZVT zu präsentieren, trotz der Tatsache, dass Linagliptin nicht in Deutschland vertrieben wird.</p> <p>Aus Sicht des vfa bleibt aus den Ausführungen des G-BA unklar, ob Teile des Dossiers bzw. das gesamte Dossier nicht eingereicht wurden,</p>	<p>Der Wirkstoff Linagliptin wurde am 1. Oktober 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Am 24. Oktober 2012 hat Linagliptin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird. Mit Schreiben vom 4. Mai 2012 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, gemäß § 4 Abs.3 Nr.1 AM-NutzenV innerhalb von vier Wochen nach Erteilung der Zulassung ein Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin in dem neuen Anwendungsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum maßgeblichen Zeitpunkt trotz Aufforderung kein Dossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingereicht. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden somit keine Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht. Eine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff Linagliptin einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, war daher nicht möglich.</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass der pharmazeutische Unternehmer die nach § 35a Abs.1 i.V.m. 5. Kapitel § 9 VerfO für die Nutzenbewertung des Arzneimittels erforderlichen Nachweise nicht vorgelegt hat. Dies hat gemäß § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Linag-</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sowie wann die Aufforderung des G-BA zur Einreichung der notwendigen nachweise erfolgte.</p> <p>Des Weiteren sind die Angaben in der G-BA eigenen Nutzenbewertung zur Zielpopulationsgröße sowie zu den Therapiekosten befremdlich, da nicht eindeutig hervorgeht, ob dies reine G-BA Berechnungen sind oder Daten aus den Dossiers zur vorangegangenen Indikation von Linagliptin verwendet wurden und falls es sich um eine eigene Bestimmung von Prävalenz und Therapiekosten handelt, welches Ziel hiermit verfolgt wird, wenn kein Zusatznutzen aufgrund fehlender bzw. nicht eingereicherter Nachweise konstatiert wurde. Nach Auffassung des vfa sollte es sich bei solchen Konstellationen erübrigen, Aussagen zur Zielpopulationsgröße und zu den Therapiekosten zu tätigen, insofern diese nicht aus dem eingereichten Dossier (hier Modul 3) entstammen, um auch divergierende Zahlen zu vermeiden.</p>	<p>liptin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt. Darüber hinaus hat der G-BA in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur Anzahl der Patienten, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, zu den Therapiekosten sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2013 auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis der Nutzenbewertung und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.</p> <p><u>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infragekommenden Patientengruppen:</u></p> <p>Bei den Angaben im Beschluss vom 16. Mai 2013 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. Um diese Unsicherheit abzubilden, wird für die Abgrenzung der für die Behandlung infragekommenden Patientengruppen eine Spanne für die Anzahl der Patienten angegeben. Dabei legt der G-BA annäherungsweise die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Patientenzahlen als untere Grenze der Spanne zugrunde. Die obere Grenze bildet die Patientenzahl ab, die für eine Behandlung mit Gliptinen in Kombination mit Insulin mit oder ohne weitere orale Antidiabetika</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in Frage kommen.</p> <p><u>Therapiekosten:</u></p> <p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2013 für Metformin und Insulin; 15. August 2012 für Linagliptin, Linagliptin in Deutschland zurzeit nicht in Verkehr).</p> <p><u>Verbrauch:</u></p> <p>Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.</p> <p>Die Angaben zur Behandlungsdauer und der Dosierung für Linagliptin und Metformin wurden den entsprechenden Fachinformationen²⁹ entnommen. Für Linagliptin wird eine einmal tägliche Dosierung von 5 mg empfohlen. 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</p>

²⁹www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf ; Fachinformation Glucophage, Stand Oktober 2010

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gelegt.</p> <p>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 Fachinformation³⁰ 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.</p>

³⁰ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Kosten:</u></p> <p>Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen 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.</p> <p>Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 2,05 € 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.</p> <p>Für die Kombination von Linagliptin mit Insulin bzw. Metformin mit Insulin wurde bei den Kosten für die Insulintherapie die Kosten für Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Linagliptin (neues AWG)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. April 2013
von 14.53 Uhr bis 15.25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Pfannkuche

Herr Dr. Mehlburger

Herr Henschel

Herr Dr. Ezernieks

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

Herr Otto (nicht anwesend)

Herr Prof. Dr. Brendel

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

Frau Hagemeyer

Frau Gogeißl

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

Frau Schäfer

Herr Dr. Dippel

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung: 14.53 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich rufe Punkt 5.1.3 unserer heutigen Tagesordnung auf: Mündliche Anhörung gemäß Kapitel 5 § 19 Abs. 2 unserer Verfahrensordnung. Hier konkret: Linagliptin. Dabei konkret: ein neues Anwendungsgebiet.

Dieser Anhörung ist ein Stellungnahmeverfahren vorausgegangen. Diese Anhörung zeichnet sich dadurch aus, dass ein Dossier im Verfahren nicht vorgelegt worden ist. Deshalb wird sich die Anhörung heute wahrscheinlich im Wesentlichen darauf beschränken, dass wir uns hier über die Frage der Patientenzahlen und der Kosten austauschen. Hierzu gibt es sehr umfangreiche Stellungnahmen des pharmazeutischen Unternehmers und verschiedener Stellungnehmer.

Ich begrüße zur heutigen mündlichen Anhörung Herrn Pfannkuche, Herrn Mehlburger, Herrn Henschel und Herrn Ezernieks von Boehringer Ingelheim und Herrn Professor Brendel von Lilly. Herr Otto von Lilly ist erkrankt. Ich begrüße Frau Hagemeier und Frau Gogeißl von Novartis, Frau Schäfer und Herrn Dippel von Sanofi und Herrn Rasch und Herrn Dintios vom vfa.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren sind Stellungnahmen von Boehringer Ingelheim, von MSD Sharp & Dohme, von Novartis, von Sanofi und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller eingegangen. Alle Stellungnahmen sind fristgerecht eingegangen. Novartis hat fristgerecht die Hauptstellungnahme abgegeben und dann mit leichter Verspätung noch einen Nachtrag zu den Akten gebracht.

Ich weise zu Beginn dieser Anhörung darauf hin, dass wir wie üblich – Sie alle kennen das ja schon – Wortprotokoll führen. Deshalb ist meine herzliche Bitte, dass Sie Ihren Namen und die entsendende Firma bzw. Institution nennen, bevor Sie sich zu Wort melden.

Wie ich schon eingangs gesagt habe, wurde ein Dossier nicht vorgelegt. Die zwingende gesetzliche Folge ist, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Der pharmazeutische Unternehmer trägt hierzu vor, dass der Nachweis des Zusatznutzens derzeit – das unterstreiche ich ganz bewusst – nicht möglich sei, da keine entsprechenden Studien vorhanden seien. Im Stellungnahmeverfahren werden insbesondere die Kosten problematisiert, indem gesagt wird, dass bei der Berechnung des Insulinbedarfs, was jetzt ZVT und Alternativen angeht, ein durchschnittliches Körpergewicht von 75 kg zugrunde gelegt worden ist. Die hier in Rede stehende Population habe deutlich über 80 kg durchschnittliches Körpergewicht. Insofern müssten höhere Insulinbedarfe zugrunde gelegt werden. Dann wird vorgetragen, die Zielpopulation sei nicht korrekt berechnet. Dann wird vorgetragen, Prävalenz und Inzidenz seien mangelbehaftet. Dann wird noch vorgetragen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie ungenau formuliert sei und die Therapiekosten letztlich auch falsch berechnet werden.

Das ist das, was ich hier eingangs im Zeitraffer grob vortragen möchte. Ich bitte Sie, jetzt nochmals das vorzutragen, was aus Ihrer Sicht wesentlich ist. Sie kennen ja die Abläufe. Man muss nicht die ganze Stellungnahme, die sicherlich sehr interessant ist, vortragen, aber die wesentlichen Punkte sollten noch einmal herausgearbeitet werden, sodass wir dann hier konkret über diese Fragen diskutieren können.

Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Dr. Pfannkuche, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim Pharma): Vielen Dank, Herr Hecken. – Sechseinhalb Wochen nach der Trajenta[®]-Entscheidung sitzen wir hier jetzt wieder zu Trajenta[®]. Ich wollte, bevor ich in die Inhalte einsteige, ganz kurz das Stimmungsbild wiedergeben; denn bei uns im Unternehmen kommt das Thema Trajenta[®] allenthalben immer wieder zur Sprache.

Dass wir durch die gegebenen Rahmenbedingungen ein in Deutschland entwickeltes und auch im Stammsitz in Ingelheim hergestelltes Arzneimittel in Deutschland nicht auf dem Markt anbieten können, ist für uns nach wie vor unverständlich und auch sehr bedauerlich. Dies ist auch deswegen schade, weil es in über 40 Ländern zugelassen ist und dort zum Teil auch Nutzenbewertungsverfahren erfolgreich durchschritten hat und einen auskömmlichen Preis erzielen konnte. Wir sind nach wie vor vom Zusatznutzen, auch vom patientenrelevanten Zusatznutzen, im Hinblick auf die Vermeidung von Hypoglykämien, auf Gewichtsreduktion und auf die Vermeidung von Schlaganfällen überzeugt. Das vielleicht nur ganz kurz als Stimmungsbild.

Inhaltlich geht es heute um die Zulassungserweiterung in Kombination mit Insulin. Auch dort sehen wir nach wie vor einen therapeutischen Bedarf in Deutschland gegeben, da die Arzneimittel, die man dort bislang einsetzen kann, vor allen Dingen über Harn und Galle ausgeschieden werden. Es gibt da nur wenige Ausnahmen wie Repaglinid oder Gliquidon, die auch bei stärker eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden können. Das sind aber, wie gesagt, nur Ausnahmen. Linagliptin ist eine weitere Ausnahme. Auch im Vergleich zu anderen DPP-4-Inhibitoren kann dieser Arzneistoff ohne Dosisanpassung bei dieser Patientengruppe eingesetzt werden. Wie wir an einer epidemiologischen Studie aus dem Jahr 2011 gesehen haben, sind so knapp 70 Prozent der Typ-2-Diabetiker mit eingeschränkter Nierenfunktion im Moment off-label therapiert. Das heißt, die geforderte Dosisanpassung oder Kontraindikation werden nicht umgesetzt. Trajenta[®] wäre eben ein Wirkstoff, der gerade in Kombination mit Insulin hier Abhilfe schaffen könnte.

Man kann sich jetzt sicherlich die Frage stellen, warum wir hier kein Dossier eingereicht haben. Sie, Herr Hecken, haben das eben schon erwähnt. Direkte Vergleichsstudien gegenüber der geforderten Vergleichstherapie liegen in dem Fall nicht vor. Wir haben auch eingehend geprüft, was man bezüglich eines indirekten Vergleichs machen kann. Wir haben ganz wenige Studien gefunden, genau fünf, die man theoretisch nehmen könnte, wobei allerdings nur knapp 25 auswertbare Patienten pro Studie vorliegen, was natürlich sehr insuffizient ist und zu keinen verwertbaren Ergebnissen führt. Das liegt daran, dass die Patienten im Komparatorarm auf Humaninsulin beschränkt sind und nicht auf Analoginsuline. Dadurch gehen viele Patienten verloren. Ein weiterer Nachteil ist, dass zu relevanten Endpunkten Daten fehlen, weil die Studien alt sind; sie liegen einfach nicht vor.

Hier hat sich für uns die grundsätzliche Frage gestellt: Was bedeutet es, wenn man Studien vor dem AMNOG initiiert hat und jetzt Forderungen gestellt werden, die man nicht bedienen kann? Aus unserer Sicht wäre es geboten, über eine Übergangsregelung nachzudenken, weil es ansonsten zu einer systematischen Benachteiligung kommt.

Die Kernthemen der heutigen Anhörung sind für uns sicherlich die epidemiologischen Daten. Wir kommen bei der Berechnung der Größe der Zielpopulation zu anderen Werten als der G-BA in seiner Nutzenbewertung. Der Unterschied liegt unserer Ansicht nach darin begründet, dass wir bei der Berechnung sowohl die Indikation von Trajenta[®] als auch die Therapiekaskade berücksichtigt haben. Wir kommen hier auf Werte, die knapp 40 Prozent unter der

vom G-BA angenommenen Patientenzahl liegen, nämlich etwa 400.000 Patienten. Dieses Vorgehen wurde auch bei den anderen Verfahren zu Linagliptin so angewandt und zuletzt auch vom IQWiG in der Bewertung zu Saxagliptin/Metformin für nachvollziehbar erklärt. – Ich habe Herrn Henschel dabei, der jetzt noch näher darauf eingehen wird und näher erklären wird, was genau wir dort berechnet haben.

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

Herr Henschel (Boehringer Ingelheim Pharma): Wie Herr Pfannkuche schon geschildert hat, möchte ich etwas genauer beschreiben und erläutern, warum unsere Berechnung der Zielpopulation von der des G-BA abweicht. Ich möchte kurz schildern, wie der G-BA vorgegangen ist. Der G-BA rechnet alle 1 Million Patienten, die auf Insulin waren, nach der Studie von Herrn Wilke zur Zielpopulation. Das sehen wir etwas anders, denn der G-BA schreibt selbst, dass er eine Einschränkung bei dieser Schätzung gemacht hat. Ich möchte das kurz wörtlich zitieren: „Die Schätzung berücksichtigt nicht, dass für einen Teil dieser Patienten eine Insulin-Behandlung, mit oder ohne Metformin, ausreichend ist...“. Jetzt ist es aber gerade so, dass Linagliptin für diese Patienten noch nicht indiziert ist. Das heißt, die Zulassung beschränkt sich auf die Patienten, bei denen Insulin, mit oder ohne Metformin, eben nicht mehr ausreicht.

Deshalb sind wir der Ansicht, dass man die Zielpopulation und eben gerade diese Insulinpatienten etwas differenzierter betrachten müsste, indem man die Therapiekaskade einbezieht. Dafür ist es wichtig, dass man die Daten zu den einzelnen Wirkstoffen betrachtet. Uns ist klar, dass man diese Wirkstoffinformation in den publizierten Daten nicht findet. Deshalb haben wir auf die Daten der Disease-Analyzer-Studie zurückgegriffen, die vom IMS angeboten wird. So war es möglich, zu schauen, wie viele Patienten mit Insulin und einem OAD oder auch zwei OAD behandelt worden sind. Das ist unserer Ansicht nach für die beiden Indikationen Insulin mit oder ohne Metformin die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. Das sind bei einem OAD 322.000 Patienten und bei zwei OAD 84.000; macht zusammen 406.000. Wir denken, das wäre die richtige Bestimmung der Zielpopulation. Wie Herr Pfannkuche gerade sagte: Das ist das analoge Vorgehen, wie wir es in den bisherigen Dossiers auch gemacht hatten; das steht so in dem G-BA-Beschluss, und auch das IQWiG hat das für plausibel erklärt. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Gibt es dazu Fragen, Anmerkungen, kritische Verlautbarungen, oder wird das so zur Kenntnis genommen? – Wir nehmen das so zur Kenntnis.

Dann kommen wir zum aus meiner Sicht zweiten Punkt: Kosten. Hierzu gibt es die Ausführungen hinsichtlich der Berechnungen des Insulinbedarfs und des durchschnittlichen Körpergewichtes. Dann gibt es Ausführungen zur Nichtberücksichtigung diverser Veränderungen beim Festzuschlag – darüber brauchen wir nicht zu diskutieren; das können wir den Gesetzesmaterialien entnehmen, die eine Rolle spielen – und zum Abschlag. Dann gibt es Ausführungen dazu, dass die Pens, Pennadeln usw. berücksichtigt werden sollten. Dann hatten Sie auch vorgetragen – vielleicht könnten Sie das hier noch einmal kurz wiedergeben – zum erhöhten Durchschnittsalter und zum erhöhten Gewicht gegenüber der Durchschnittsbevölkerung. Das Durchschnittsgewicht ist hier auf der Basis der Daten des Mikrozensus 2009 mit 75,6 kg zugrunde gelegt worden. Ich bin – wobei ich nicht den Anspruch erhebe, das Durchschnittsgewicht zu haben – ein handgreifliches Beispiel dafür, dass die 75,6 kg Durch-

schnittsgewicht nicht zutreffend sind. Da gibt es auch aus Ihrer Sicht noch Korrekturbedarf. – Herr Pfannkuche, bitte.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim Pharma): 75 kg für einen gesunden Menschen ohne Diabetes, diese Angabe geben die Mikrozensusdaten her. Wir haben in verschiedenen Kohortenstudien nachgesehen, was das Durchschnittsgewicht bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine Insulintherapie beginnen – um diese geht es hier –, ist. Diese Patienten wiegen etwa 84 bis 88 kg. Wenn man das in die Insulin-Tagesdosis umrechnet, kommen wir eher auf Werte von 60 Internationalen Einheiten pro Tag. Dort fängt es bei den Patienten, die eine Insulintherapie mit oder ohne Metformin bekommen, an. Das sind also eher die Bereiche, um die es hier geht. Wenn noch Insulinresistenzen dazukommen, könnte es, was den Insulinbedarf anbelangt, sogar noch höhere Werte geben. – Wir haben Herrn Brendel dabei, der das näher ausführen kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Vielleicht kann er sich auch zu der Frage äußern, ob Kinder da mit eingerechnet sind oder nicht. Die sind ja meistens leichter als 75 kg.

Herr Prof. Dr. Brendel (Lilly Deutschland): Wir haben zu Typ-2-Diabetes in Deutschland zwar schon eine, aber zum Glück noch sehr kleine Anzahl an pädiatrischer Patientenpopulation, sodass sie für die Berechnungen hier keine Rolle spielen sollte.

Ich glaube, dass Sie gerade selbst eine Steilvorlage zu den Gewichtsüberlegungen gegeben haben. In Unkenntnis Ihres hoffentlich guten Gesundheitszustandes nehme ich an, dass Sie keinen Diabetes mellitus Typ 2 haben. In der Tat wäre es toll, wenn wir unsere Durchschnittsdiabetiker auf ein Gewicht von 75,6 kg bringen würden, weil dann eine ganze Reihe von Pharmakotherapien wahrscheinlich gar nicht notwendig wäre. Wenn man sich das einmal von der anderen Seite her anschaut, von den großen Studien mit vielen Tausend Patienten, die ich Ihnen jetzt nicht alle einzeln herleiten will – sie fangen mit A an: ADVANCE, ACCORD usw. –, dann sieht man, dass dort die durchschnittlichen Gewichtszahlen in der Regel deutlich über 90 kg liegen. Wenn man sich Real-World-Szenarien in der Versorgungsforschung anschaut, dann sieht man, dass wir aus Deutschland zwei gute Beispiele haben: die INSTIGATE- und die CHOICE-Studie. In der INSTIGATE-Studie war das Durchschnittsgewicht 88 kg – es waren 40,8 Prozent der Patienten adipös –, und das Durchschnittsalter, das in den Mikrozensus auch nicht eingeht, lag bei knapp 62 Jahren. In der CHOICE-Studie war das Durchschnittsgewicht 84,3 kg – der Body-Mass-Index lag ebenfalls hart an der Adipositas mit $29,7 \text{ kg/m}^2$ –, und das Durchschnittsalter lag bei 64 Jahren. Das ist der Zeitpunkt, an dem die Insulintherapie beginnt. Wir sind aber hier bei der Add-on-Therapie „Linagliptin und Insulin“ natürlich noch im weiteren Stadium der Erkrankung mit höherem Körpergewicht, sodass wir bei Patienten, bei denen noch eine Insulinresistenz dazukommt, regelhaft zu Dosierungen über 0,8 Einheiten pro kg Körpergewicht gezwungen werden. Das heißt, dass wir für dieses Patientenkontinuum den Berechnungsansatz in einer Größenordnung von etwa paarundsechzig Einheiten am Tag anfangend bis deutlich gesteigert zu wählen haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Brendel. – Fragen? – Wurde allseitige Überzeugungsarbeit geleistet? Ohne das bewerten zu wollen! – Ich sehe keine Fragen.

Dann haben wir zur Kenntnis genommen, dass der Wert von 75 kg bzw. 74,9 kg aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, hier noch einmal durch den Vortrag von Herrn Brendel untermauert, als zu niedrig angesehen wird. Ich möchte jetzt nicht meinen persönlichen

Mikrozensus in den Raum stellen, weil es mir nicht gestattet ist, Ergebnisse von Anhörungen vorwegzunehmen. Aber vielleicht gibt es doch eine gewisse Lebenserfahrung, die in diese Richtung weisen könnte. Daraus abgeleitet wären dann natürlich auch die zugrundeliegenden Kostenberechnungen noch einmal nachzuvollziehen.

Ich sehe auch bei der Zielpopulation eine Konkurrenz zu dem, was bei früheren IQWiG-Bewertungen zugrunde gelegt worden ist. Ich sehe im Augenblick nicht, warum es zu diesen doch relativ gravierenden Abweichungen gekommen ist, die Sie hier zu Recht mit über 40 Prozent quantifiziert haben. Ich kann mir das nur so erklären, dass in Ermangelung einer Dossievorlage schlicht und ergreifend eine Schätzung zugrunde gelegt worden ist, die wir auf alle Fälle noch einmal mit den Annahmen und Berechnungen, die wir bei vergleichbaren Beschlüssen zugrunde gelegt haben, wengleich wir hier natürlich eine Besonderheit in Gestalt eines neuen Anwendungsgebietes bzw. einer Anwendungserweiterung haben, abprüfen müssen. Die 40 Prozent Abweichung und die Abweichung von der Methodologie, die bei anderen Beschlüssen zugrunde gelegt worden ist, sind aus meiner Sicht schon ein Argument dafür, das, was hier im Stellungnahmeverfahren zunächst zugrunde gelegt worden ist, noch einmal einer Überprüfung zu unterziehen. Aber das werden wir im Nachgang zu diskutieren haben.

Gibt es sonstige Fragen? – Herr LangHeinrich, bitte.

Herr Dr. LangHeinrich: Ich habe noch eine Frage zu den Insulinmengen. Sie haben für mein Gefühl sehr hohe Mengen genannt. Sind diese Mengen aus den Studien ermittelte Mengen, also Studiendaten, oder wurden sie nach Gewicht berechnet?

Herr Prof. Dr. Brendel (Lilly Deutschland): Das bezieht sich durchaus auf beides. Wenn wir aus den erwähnten Versorgungsforschungsstudien die Insulinmengen beziehen, dann kommen wir auf 66 Einheiten und rund gerechnet auf ein Körpergewicht von 84 kg. Das wäre also eine Größenordnung von knapp 0,8. Das ist die Zahl, die ich genannt habe. Diese Zahl spricht aber noch nicht einmal für eine große Insulinresistenz, sondern ist das, was wir im allgemeinen Diabetologenleben – bei mir zum Beispiel 20 Jahre Klinik und Ambulanz – eher als niedrige, normale Insulinbedarfzahl bei Patienten mit Typ-2-Diabetes sehen. Das ist also nicht niedrig gegriffen, sondern eher an der unteren Normalitätsgrenze für diese Patientengruppe.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr LangHeinrich.

Herr Dr. LangHeinrich: Ich nehme das zur Kenntnis, kann aber nur sagen – ich bin 35 Jahre als Internist niedergelassen gewesen –, dass sich diese Zahlen mit meiner praktischen Erfahrung nicht decken.

Herr Prof. Dr. Brendel (Lilly Deutschland): Das ist wahrscheinlich ein Wahrnehmungsunterschied und hängt davon ab, ob Sie auf der diabetologischen Seite speziell mit diesen Patienten beschäftigt sind, und das ist natürlich eine Patientengruppe. Wir reden hier ganz präzise über den Typ-2-Diabetiker, für den die Insulintherapie mit oder ohne Metformin nicht ausreichend ist; das ist sozusagen das höhere Ende der Fahnenstange. Durchschnittswerte mit einer Größenordnung von 0,6 Einheiten sind für einen normalen Typ-2-Diabetiker ohne Insulinresistenz eine völlig normale Zahl. Wir sind hier aber sicher deutlich höher.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich als Jurist habe es auch so verstanden, dass wir über die Spitze des Eisberges sprechen. Deshalb ist das eben noch ein bisschen lax beim Gewicht. Man kann sich natürlich streiten, ob man jetzt irgendwelche Studiendaten oder das Durchschnittsgewicht nimmt. Aber ich glaube, hier wird man wohl doch die Spezialität der Zielpopulation sehen müssen; mit Durchschnittsgewichten wird man relativ wenig anfangen können. – Herr Brendel, Sie hatten sich noch einmal gemeldet.

Herr Prof. Dr. Brendel (Lilly Deutschland): Das wird ja letzten Endes vom G-BA in der Nutzenbewertung auch so aufgenommen mit den Worten: Wir haben hier nach Mikrozensus 75,6 kg angenommen mit einer Insulindosierung zwischen 0,5 und 1,0. – Das ist absehbar unterschätzt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen, Anregungen? – Herr Müller, bitte.

Herr Müller: Ich bin ein bisschen stutzig geworden. Ich weiß nicht, ob das zu weit führt; aber Sie haben jetzt mehrfach gesagt, dass Sie Patienten identifiziert haben, die mit Insulin plus/minus Metformin nicht ausreichend behandelt werden und ein anderes orales Antidiabetikum brauchen. Wir sind davon ausgegangen, dass wir im Grunde jeden Patienten mit Insulin plus/minus Metformin behandeln können. Wie identifizieren Sie denn jetzt die Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden können, wenn Sie solche Auswertungen aus reinen Verordnungsdaten machen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Brendel.

Herr Prof. Dr. Brendel (Lilly Deutschland): Da habe ich mich vielleicht nicht klar genug ausgedrückt. Die Real-World-Versorgungsforschungsstudien INSTIGATE und CHOICE laufen mit Patienten, bei denen eine Insulintherapie begonnen wurde. Das heißt also, wir liegen bei der Population mit diesen 0,8 Einheiten am Start der Insulintherapie und gehen dann im weiteren Krankheitsverlauf, wenn eventuell auch Metformin oder andere OAD dazu nicht ausreichen, automatisch zu höheren Insulinbedarfsmengen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Die sehe ich nicht. Möchten Sie noch etwas vortragen, Herr Pfannkuche?

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim): Nur ganz kurz: Sie sprachen eben von 40 Prozent Abweichung. Von 1 Million auf knapp 400.000 bei der Zielpopulation wären es 60 Prozent. – Aber es ist eine große Abweichung da.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich das gedreht. Judex non calculat. Ich habe nicht gerechnet; ich habe schlicht und ergreifend die 40 und die 60 gedreht.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim): Ich wollte das nur noch einmal kurz feststellen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, wir sind tief betrübt und nehmen das zur Kenntnis. Ihre Berichtigung wird im Protokoll festgehalten. – Bitte schön, Herr Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Ich habe immer noch nicht richtig verstanden, wann ein Diabetiker mit Insulin nicht ausreichend behandelbar ist. Im Grunde genommen ist jeder Diabetiker, soweit

er Insulin braucht, mit Insulin ausreichend behandelbar. Ich könnte ja nur mit einem anderen Antidiabetikum – von Metformin reden wir hier einmal nicht – versuchen, den Insulinbedarf zu reduzieren. Wenn Sie jetzt sagen, dass wir von denen sprechen, die zusätzlich noch ein orales Antidiabetikum außer Metformin bekommen – ein insulintropes dann wohl im Allgemeinen, vielleicht noch Acarbose dabei; aber wahrscheinlich meinen Sie Sulfonylharnstoffe – , dann ist doch die Frage, ob jetzt diese Menge an Insulin, meinetwegen 0,8 Einheiten pro kg, die Menge Insulin ist, die Diabetiker mit Insulin und Sulfonylharnstoff bekommen. Ist das richtig? Nur dann könnte ich es verstehen. Wenn man ein insulintropes Antidiabetikum mit Insulin kombiniert, dann macht man das normalerweise doch eher am Anfang der Insulintherapie, vielleicht nur als einmalige Gabe oder so, obwohl fragwürdig ist, ob das wirklich so gut funktioniert. Aber dass jemand, der schon eine intensivierete Insulintherapie bekommt – nur dann komme ich doch zu hohen Dosen –, dann noch einen Sulfonylharnstoff bekommt, würde mich wundern.

Herr Prof. Dr. Brendel (Lilly Deutschland): Also noch einmal: 0,8 Einheiten ist die Dosis, die die Patienten zum Start ihrer Insulintherapie bekommen. Wir reden jetzt bei Linagliptin add-on auf Insulin über ein fortgeschrittenes Krankheitskontinuum, wo diese Menge noch nicht einmal mehr ausreichend ist. Es wäre natürlich schön, wenn wir alle Patienten so mit Insulin behandeln könnten, dass sie in der Zielwerteinstellung sind. Das gelingt aber leider mitnichten, und zwar aus verschiedenen Gründen, zum Beispiel bei Insulinresistenz, verbunden mit der Sorge des Patienten, irgendwann mehr Insulin zu spritzen, bei der Frage, für welche Patienten die intensivierete Insulintherapie eventuell nicht mehr infrage kommt, weil das die Möglichkeiten, eventuell im sozialen Umfeld, eventuell auf Altersgruppen bezogen, nicht mehr hergeben, und dann natürlich ganz eklatant bei Patientengruppen, die bei der Steigerung der Dosis von Insulin aufgrund der Zielwerterreichung in die Unterzuckerung kommen, wo sozusagen das natürliche Ende der Insulintherapie eintritt, was letzten Endes daran liegt, dass wir hier eine exogene Substanz an den falschen Ort, an die falsche Stelle spritzen. Mitnichten kann man sagen, dass man mit der Insulintherapie per se alle Diabetiker in einem Zielbereich einstellen kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Brendel. – Herr Heckemann, hat Sie das zufrieden gestellt? Sie sehen nicht so aus. Ich kenne Sie lange genug. – Bitte.

Herr Dr. Heckemann: Also, was ich erst einmal überhaupt nicht verstehe, ist, dass man bei einer Insulineinstellung mit 0,8 Einheiten Insulin pro kg Körpergewicht anfangen soll. Das ist mir völlig neu. Dass vielleicht irgendwo in einer Endphase der Durchschnitt der Diabetiker so viel brauchen könnte, mag sein, wobei mir auch das noch als eher viel erscheint. Aber dass man bei Typ-2-Diabetikern mit 0,8 anfängt, ist meiner Ansicht nach ganz bestimmt nicht so.

Ich kann sagen, dass ich mit dem Gliptin die Insulinmenge reduzieren will, ja, aber ich habe dann immer noch ein insulintropes Medikament, sagen wir direkt das Insulin. Ich werde die Gefahr der Hypoglykämie nicht so dramatisch reduzieren, solange ich weiterhin Insulin oder ein insulintropes Diabetikum habe.

Herr Prof. Dr. Brendel (Lilly Deutschland): Wenn ich es recht verstanden habe, waren das jetzt zwei Fragen oder Anmerkungen. Die eine ist: Ich will natürlich bitte nicht eine Starttherapie mit 0,8 Einheiten Insulin als erste Therapie am ersten Behandlungstag für einen Typ-2-Diabetiker empfehlen; das wird immer mit einer deutlich niedrigeren Menge gemacht werden. Aber aus den Studien, die ich zitiert habe, ist klar, dass das der Insulinbedarf am

Start der Insulintherapie für Typ-2-Diabetiker ist. Er wird nicht an Tag eins oder in Woche eins erreicht werden – das wird üblicherweise wahrscheinlich einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten umfassen –, aber die Patienten kommen dorthin. Das ist jetzt nicht die Brendel'sche Therapieschule, sondern das zeigen die Studien, die ich zitiert habe.

Zum zweiten Punkt. Sie haben einen konzeptionellen Vorteil bei einer Substanz, die glukoseorientiert zu einer Insulinsekretion führt, natürlich nur dann, wenn Sie auch wirklich eine adäquate Menge Kohlenhydrate zuführen. Das ist ja genau der Inkretineffekt, der sich dann eben auch wieder abschwächt, wenn die Glukose nicht mehr vorhanden ist. Das heißt also, Sie geben hier zu dem Insulin, das per se immer durchgreifend wirkt, zu Mahlzeiten noch eine zusätzliche sozusagen endogene Dosis mit dazu, die sich dann nach dem Abklingen in der postresorptiven Phase wieder herunterfährt in der eigenen Insulinsekretion. Damit haben Sie natürlich letzten Endes nicht nur einen Insulineinsparungseffekt, sondern eventuell auch noch einen zusätzlichen Schutz vor Unterzuckerung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Weitere Fragen sehe ich nicht.

Herr Pfannkuche hatte den Fehler berichtigt: Streiche 40, setze 60.

Dann können wir, glaube ich, an der Stelle Schluss machen, weil es hier wirklich nur um die Frage ging, wie die Fakten hinsichtlich Kosten und dann eben Patientenkohorten zu beurteilen sind.

Ich bedanke mich ganz herzlich für Ihre Teilnahme an dieser heute ausnahmsweise einmal kurzen Anhörung. Wir werden das jetzt entsprechend wägen und gegebenenfalls berücksichtigen, was Sie vorgetragen haben. – Ganz herzlichen Dank und guten Nachhauseweg.

Schluss der Anhörung: 15.25 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: 2012-12-01-D-047 Linagliptin

Stand: Juli 2012

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

Linagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Dreifach-Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne Metformin

Sulfonylharnstoffe (SH)

Metformin

Sitagliptin

Inkretinmimetika

Acarbose

Insulin

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Bestehende Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin (AM-RL, Anlage IV), Disease-Management-Programme (DMP) – Diabetes mellitus Typ 2:
- Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vom 7.12.2010 zu einem Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren (siehe auch Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie):
Metformin, SH zu bevorzugende Therapiestrategien
Insulin, wenn angezeigt
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Linagliptin nach § 35a SGB V vom 29. März 2012:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Monotherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

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

Linagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin: Metformin + Humaninsulin</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verordnungsausschluss der Glitazone- AM-RL, Anlage III - Verordnungseinschränkungen schnell wirkende/ lang wirkende Insulinanaloga- AM-RL, Anlage III
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<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)
o [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	zu SH: Glibenclamid, Glimepirid; Gliquidon und Gliclazid spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle

Verwendete Abkürzungen: AM-RL=Arzneimittel-Richtlinie, FB=Festbetrag, SH=Sulfonylharnstoff

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)		
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Linagliptin A10BH05 Trajenta®	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Linagliptin (Trajenta®) (neues Anwendungsgebiet vom 24. Oktober 2012): Trajenta® ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: - in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.		
Metformin A10BA02	Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Bei Erwachsenen kann Metformin in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.		
Sulfonylharnstoffe			
Glibenclamid A10BB01	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen, wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Glibenclamid kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.		
Glimepirid A10BB12	Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichen.		
Gliquidon A10BB08	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ II), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht und ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin.		
Gliclazid A10BB09	Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ 2) bei Erwachsenen, sofern eine Diät, körperliche Aktivität u. Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichend sind, um den Blutzuckerspiegel einzustellen.		
Gliptine (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren)			
Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2			
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">Als Monotherapie</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">In Kombination mit</td> </tr> </table>	Als Monotherapie	In Kombination mit
Als Monotherapie	In Kombination mit		

<p>Sitagliptin A10BH01</p>	<p>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.</p>	<p>Metformin, wenn Ernährung und Bewegung plus Metformin allein nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen.</p>	<p>einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.</p>	<p>einem Thiazolidindion, wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem Thiazolidindion den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p>	<p>einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p>	<p>einem Thiazolidindion und Metformin, wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p>	<p>Insulin, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulin-dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p>
<p>Vildagliptin A10BH02</p>	<p>bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.</p>	<p>Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.</p>	<p>einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.</p>	<p>einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.</p>			
<p>Saxagliptin A10BH03</p>		<p>Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung,</p>	<p>einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet</p>	<p>Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet er-</p>	<p>Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer</p>		

		den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	scheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.		
--	--	--	---	---	---	--	--

Inkretinmimetika

	Als Monotherapie	In Kombination mit
Exenatide A10BX04		Behandlung des Typ-2 Diabetes mellitus in Kombination mit • Metformin/Sulfonylharnstoff/Thiazolidindionen/Metformin und Sulfonylharnstoff oder Metformin und Thiazolidindionen bei erwachsenen Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. BYETTA ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.
Liraglutid A10BX07		Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen: In Kombination mit: – Metformin oder einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz maximal verträglicher Dosis bei Monotherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff; In Kombination mit: – Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Thiazolidindion bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika.

Glinide	
Nateglinid A10BX03	Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.
Repaglinid A10BX02	Diabetes mellitus Typ 2, wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 auch in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert werden kann. Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu reduzieren.
Glitazone (Thiazolidindione)	<i>Verordnungsausschluss Anlage III - Arzneimittel-Richtlinie</i>
Alpha-Glukosidaseinhibitoren	
z.B. Acarbose A10BF01	Diabetes mellitus Typ 2 wenn durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht wurde, auch in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder Insulin.
Insulin	
Bspl. Humaninsulin	Zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Quellen: AMIS-Datenbank, Rote Liste, Lauer-Taxe

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Update-Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Diabetes Mellitus Typ 2“ durchgeführt. Die Suche erfolgte im Zeitraum vom 01.05.2011 bis 29.06.2012 und die Updaterecherche wurde am 29.06.2012 abgeschlossen. Die Suche wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP sowie Handsuche. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Des Weiteren wurden IQWiG-Berichte und G-BA Beschlüsse in die Suche mit eingebunden.

Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 86 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 68 Quellen eingeschlossen. Die Evidenzsynopse enthält ergänzend eine Darstellung pivotaler Studien von besonderer Bedeutung sowie relevante IQWiG-Berichte und G-BA Beschlüsse. Insgesamt ergab dies 57 Quellen (zusätzlich durch Update Recherche 11 Quellen), die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

-

G-BA Beschlüsse/ IQWiG Berichte/ DMPs

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

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

• Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise:

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

➤ Wirksamkeit:

- Zu den in Europa zugelassenen Gliptinen: Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin überwiegend placebokontrollierte Add-On Studien sowie vergleichende oder placebokontrollierte Monotherapie Studien
- Relevante Endpunkte (Mortalität, diabetesbezogene Komplikationen, Lebensqualität) fehlen in den Studien, daher Vor-Nachteile der Gliptine hinsichtlich dieser relevanten Endpunkte nicht zu beurteilen
- Hinweis Studien zu Gliptinen: Vergleichbare moderate blutzuckersenkende Wirkung aller Gliptine bei geringen Hypoglykämierisiko und im Vergleich zu Metformin und Sulfonylharnstoffe geringere blutzuckersenkende Wirksamkeit (*Richter et al. 2008 (Cochrane*

Review) & Monami et al. 2009)

- Nur ein direkter Vergleich zweier Gliptine (Saxagliptin vs. Sitagliptin) als Add-On bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin: Saxagliptin ist Sitagliptin hinsichtlich der Reduktion des HbA1c-Wertes nicht unterlegen (in der Per-Protokoll-Analyse).
- Es liegen Studien in den zugelassenen Indikationen im Vergleich mit anderen Antidiabetika als Add-On Studien nach Versagen einer Metformin-Monotherapie vor (blutdrucksenkende Wirkung als primären Endpunkt): **Vildagliptin vs.** Glimepirid, Gliclazid, Pioglitazon, Rosiglitazon, Rosiglitazon oder Pioglitazon / **Sitagliptin vs.** Glipizid, Liraglutid, Exenatide / **Saxagliptin vs.** Glipizid.
- Aktiv kontrollierte Add-On Studien versus Sulfonylharnstoff: Studien vergleichende Add-On Studien vs. Sulfonylharnstoff als Nichtunterlegenheitsstudien durchgeführt. Die Nichtunterlegenheit wird in allen Studien statistisch gegenüber dem jeweiligen Gliptin belegt (Per-Protokoll-Analyse). Weiterhin ergibt sich aus den Studien ein Vorteil der Gliptine (in Kombination mit Metformin) gegenüber Sulfonylharnstoff (in Kombination mit Metformin) hinsichtlich der Hypoglykämierate (bei allerdings insgesamt geringen Raten für schwere Hypoglykämien).
 - Das Risiko von Hypoglykämien steigt, wenn Vildagliptin oder Sitagliptin mit einem Sulfonylharnstoff kombiniert wird, verglichen mit einer alleinigen Sulfonylharnstoff Behandlung (→ Empfehlung einer Dosisreduktion)
- Aktiv kontrollierte Add-On Studien versus Inkretinmimetika bzw. GLP-Analoga (basierend auf nur zwei Studien): Zwei Studien vergleichen die zusätzliche Gabe von Sitagliptin mit einem Inkretinmimetikum bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin Monotherapie (in einer Studie wird das bislang in Europa noch nicht zugelassene lang wirksame Exenatide LAR eingesetzt). Es ergibt sich aus einer Studie ein Vorteil der Inkretinmimetika im Hinblick auf Körpergewicht und die blutzuckersenkende Wirksamkeit bei allerdings deutlich häufiger auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen.
- Vergleichende Monotherapiestudien für Sitagliptin bei Metformin Unverträglichkeit oder Kontraindikation fehlen.
- Ebenso sind keine vergleichenden Studien für Sitagliptin in der oralen 3-fach Kombinationstherapie oder BOT verfügbar.
- Andere Risiken unter Gliptinen:
 - Unerwartete Ereignisse und Therapieabbrüche: Im direkten Vergleich von Saxagliptin und Sitagliptin jeweils kombiniert mit Metformin werden gleich häufig auftretende schwerwiegende unerwartete Ereignisse und Abbruchraten berichtet.
 - Hypersensitivitätsreaktionen und Infektionen: Nach Markteinführung wurden bei Patienten unter Sitagliptin über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (Anaphylaxie, Angioödem und exfoliative Hauterscheinungen ein-

	<p>schließlich Stevens-Johnson-Syndrom). Bei Patienten unter Vildagliptin wurde über Urtikaria und Angioödeme berichtet. In den zulassungsrelevanten Studien wurden unter Saxagliptin etwas häufiger Überempfindlichkeitsreaktionen und Hautausschlag beobachtet.</p> <p>Stat. signifikante Zunahme von Infektionen unter Sitagliptin (RR 1,15, 95% CI 1,02 bis 1,31) (basierend auf einem Cochrane Review)</p>
<p>G-BA Beschluss (2010): „Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ plus</p> <ul style="list-style-type: none"> • IQWiG Abschlussbericht (2008/ Auftrag A05-05A): Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWiG im Jahr 2008. • Auf Basis dessen, Verordnungsausschluss der Glitazone: „<i>Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Auschluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.</i>“
<p>IQWiG Abschlussbericht (2009/ Auftrag A05-05C): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p> <p>Plus</p> <p>G-BA Be-</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nutzenbewertung der Glinide bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWiG im Jahr 2009: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Bewertung durch das IQWiG ergab:</u> Keinen Beleg für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die Glinide, <u>Gründe:</u> Es lagen zu vorab definierten Zielgrößen keine relevanten Studien vor und unzureichende Datenlage. Kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen (Vergleichsstudien gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoffen) vorhanden. • G-BA Beschluss: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V sind erfüllt und somit ist die medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus Typ mit oralen Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffen

<p>schluss (2009): „ Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 “</p>	<p>und Metformin oder auch mit Insulin vor dem Hintergrund des belegten therapeutischen Nutzens dieser Wirkstoffe zweckmäßiger.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Aufgrund fehlendem Nutzenbeleg einer Behandlung mit Nateglinid oder Repaglinid ist diese Behandlung der mit Sulfonylharnstoffen und Metformin oder einer Behandlung mit Insulin therapierelevant unterlegen und damit als unzweckmäßig anzusehen ○ Da zweckmäßigere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, deren Nutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, ist die Behandlung mit Gliniden auch nicht medizinisch notwendig ○ <u>Eine medizinische Notwendigkeit zur Anwendung von Repaglinid im Einzelfall:</u> Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Soweit andere orale Antidiabetika bei diesen Patienten nicht in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist).
<p>G-BA: Beschluss: Änderung der AM-RL in Anlage IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapiehinweis zu Exenatide (Stand Juni 2008) • • plus • • IQWiG Bericht (Rapid Report): Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide (Stand 2007) 	<ul style="list-style-type: none"> • Beschluss des G-BA: Unwirtschaftlichkeit von Exenatide. <i>„Einsatz sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. unwirtschaftlich.“</i> • IQWiG Rapid Report: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wirkung von Exenatide als Blutzucker senkende Therapie ist belegt, allerdings kein Beleg für eine bessere Wirkung (ähnliche Ergebnisse) von Exenatide gegenüber Insulin. Daten zu einem Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika liegen nicht vor. ○ Nutzen oder Zusatznutzen von Exenatide bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie Folgekomplikationen des Diabetes, Mortalität, stationäre Behandlungen, hyperosmolare und ketoazidotische Komata sowie zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik (unzureichende Datenlage) ○ Als Schaden der Therapie mit Exenatide ist das Auftreten gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse belegt. ○ Ein Langzeitnutzen oder –schaden bzw. ein Fehlen des Langzeitnutzens oder –schaden ist nicht belegt und bleibt unklar.
<p>G-BA: Beschluss: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand April 2008)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • G-BA Beschluss: <i>„ 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.“</i> • IQWiG Bericht: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kurze Beobachtungsdauer der Studien (5,5 -12 Monate): Ein möglicher positiver Effekt von kurzwirksamen Insulinanaloga hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgekomplikationen oder der

<p>plus</p> <p>IQWIG Abschlussbericht: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand 2005)</p>	<p>Gesamtsterblichkeit kann nicht belegt ermittelt werden (Langzeitnutzen).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine Unterschiede bzw. unzureichende Daten hinsichtlich Lebensqualität, Gewichtszunahme, hypoglykämischen, schwerwiegender, symptomatischer noch nächtlicher Hypoglykämien bei den untersuchten Therapieoptionen. <ul style="list-style-type: none"> ● Tendenziell mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter AM-Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-Glulisin und Insulin- Lispro als unter Humaninsulin.
<p>G-BA: Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand März 2010)</p> <p>plus</p> <p>IQWIG Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Stand 2009)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>G-BA Beschluss:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ „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.“ ● <u>IWQIG Bericht:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander. ○ Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.
<p>G-BA (DMP, Stand 2005): Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes melli-</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>Blutglukosesenkende Therapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ „Zur Erreichung der individuellen Therapieziele sollen nach Möglichkeit zunächst nichtmedikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft werden. Das Ziel der antihyperglykämischen Therapie, gemessen am HbA1c-Wert, ist individuell festzulegen. Wenn die Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen ein Therapieziel ist, ist eine normnahe Einstellung der Blutglukose anzustreben. Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Patientenpräferenzen Medikamente zur Blutglukosesenkung verwendet werden, deren positiver Effekt und deren Sicherheit im Hinblick auf

<p>tus Typ 2</p>	<p>die Erreichung der unter Ziffer 1.3.1 * genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen wurden. Es handelt sich in der primären Monotherapie hierbei um folgende Wirkstoffe zur blutglukosesenkenden Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glibenclamid (beim nicht übergewichtigen Patienten), - Metformin (beim übergewichtigen Patienten), - Human-Insulin.“ <p>○ „, Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere als die o. g. Wirkstoffe verordnet werden sollen (z. B. Insulin-Analoga, weitere orale Antidiabetika), ist die Patientin oder der Patient darüber zu informieren, dass derzeit hierfür keine ausreichenden Belege zur Sicherheit im Langzeitgebrauch sowie zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vorliegen. Sie oder er ist im Übrigen darüber zu informieren, ob für den jeweiligen Wirkstoff Daten zur Wirksamkeit, Steuerbarkeit und Verträglichkeit vorliegen“.</p> <p><i>*Therapieziele:</i> Die Therapie dient der Erhöhung der Lebenserwartung sowie der Erhaltung oder der Verbesserung der von einem Diabetes mellitus beeinträchtigten Lebensqualität. Dabei sind in Abhängigkeit z. B. von Alter und Begleiterkrankungen der Patientin oder des Patienten individuelle Therapieziele anzustreben: a) Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechsellentgleisungen, b) Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität, c) Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie), d) Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.</p>
<p>G-BA: Tragende Gründe zum Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6: Inhalierbares Insulin (Stand 2006)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • G-BA -Beschluss: <i>„Die Wirksamkeit von Exubera® ist mit der von subcutan injiziertem (s.c.) Normalinsulin vergleichbar. Allerdings verteuert Exubera® die Behandlung um das Fünffache. Exubera® ist unwirtschaftlich. Außerdem kann wegen der fehlenden Langzeitdaten und des unklaren Risikos im Vergleich zu s.c. Insulin eine Empfehlung zur Verordnung von Exubera® nicht gegeben werden. Patienten oder Patientengruppen, die von der Gabe des inhalierbaren Insulins gegenüber der s.c. Applikation einen klinischen Nutzen haben könnten, konnten in Studien nicht identifiziert werden“.</i>
<p>G-BA: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>„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</i>

<p>der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin (Stand April 2008)</p>	<p><i>kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.“</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • G-BA: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin (Stand Dezember 2008) 	<ul style="list-style-type: none"> • [..],, <i>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.“</i> • <i>„Die Anwendung von Vildagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Vildagliptin eine Alternative sein, siehe auch Therapiehinweis zu Sitagliptin. In diesen Fällen ist der wirtschaftlicheren Fixkombination Metformin/Vildagliptin Vorrang zu geben.“</i> •
<ul style="list-style-type: none"> • IQWiG 2011: Dossierbewertung Linagliptin • • • <u>Siehe auch:</u> • <u>G-BA 2012:</u> • Zusammenfassende Dokumentation <ul style="list-style-type: none"> • über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Linag- 	<ul style="list-style-type: none"> • 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.

liptin	
<ul style="list-style-type: none"> • IQWiG 2011: Rapid Report (A05-07): • Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Ziel: • Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von Maßnahmen mit der Intention zu einer langfristigen, „normnahen“ Blutzuckereinstellung im Vergleich zu einer Maßnahme mit einer weniger intensiven (oder keinen) Intention zur Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. • • Fazit • Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist für keinen der hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ein Nutzen bzw. Schaden einer „normnahen“ Blutzuckersenkung belegt, d. h. weder für die Gesamtmortalität noch für Folgekomplikationen des Diabetes mellitus (tödliche oder nicht-tödliche Myokardinfarkte, tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen oder Erblindung) und auch nicht für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein belegter Nutzen bzw. Schaden hinsichtlich therapieassoziierter Faktoren (schwere Hypoglykämien oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) liegt ebenfalls nicht vor. Auch ein vorteilhafter bzw. nachteiliger Effekt auf Surrogate wie Vorstufen der Erblindung oder Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz ist nicht nachgewiesen. • • Allerdings bestehen Hinweise auf einen Schaden durch vermehrte schwere Hypoglykämien und vermehrte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unabhängig von Hypoglykämien. Dem steht ein Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Vermeidung nicht-tödlicher Herzinfarkte gegenüber. •
Cochrane Reviews	
<p>Richter et al. (2008/2009)</p> <p>DPP-4 Inhibitoren (alleine oder in Kombination) vs. Placebo, hypoglykämische Mittel (alleine oder in Kombination)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden 25 RCTs von guter Qualität eingeschlossen mit totalen N= 12.864 (gewertet nach den normalen Kriterien wie Randomisierung, Verblindung, etc.) <p><u>Vergleich (Behandlung von mind. 12 Wochen mit DPP-4 Inhibitoren; Range: 12-52 Wochen):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. Placebo; • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. einzelne Antidiabetika; • Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika vs. andere Kombinationen der Antidiabetika; • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. intensive Lifestyle Interventionen <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert); Nebenwirkungen; gesundheitsbezogene Lebensqualität • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Körpergewicht, [nicht untersuchte Endpunkte

bzw. limitierte Daten: β -Zellenfunktion; Mortalität (Gesamtmortalität; Diabetes bezogene Mortalität); Morbidität (Gesamtmorbidität, Diabetes und kardiovaskuläre Morbidität); Kosten]

Hauptergebnisse:

- HbA1c-Wert (Veränderung Ausgangswert - Wert am Ende der Studie)
 - Sitagliptin (6 RCTs) oder Vildagliptin (6 RCTs) versus Placebo: Unter Berücksichtigung aller Studien, zeigte sich eine **hohe Heterogenität** ($I^2= 65\%$ und 95%) aufgrund japanischer Studien. Nach Ausschluß dieser Studien lag I^2 auf 25% . Stat. signifikanter **Vorteil von Sitagliptin und Vildagliptin** (\emptyset -Difference: -0.7 ($95\%: -0.8, -0.6$); $p<0.00001$ / -0.6 ($95\%KI: -0.07, -0.05$); $p<0.00001$).
 - Bei separater Betrachtung von 12 Wochen und 52 Wochen bleiben die DPP-4 Inhibitoren im Vergleich zu Placebo stat. signifikant im Vorteil.
 - Sitagliptin (2 RCTs) oder Vildagliptin (3 RCTs) versus Monotherapie mit anderen Antidiabetika: Stat. signifikanter **Unterschied zum Nachteil von Sitagliptin und Vildagliptin** [\emptyset -Differenz: 0.33 ($95\%KI: 0.18-0.48$; $p= 0.000020$) / 0.30 ($95\%KI: 0.14-0.46$; $p<0.00001$)].
 - Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika versus andere Kombinationen der Antidiabetika: **Nur Sitagliptin** zeigt einen stat. signifikanten **Vorteil** (\emptyset -Differenz: -0.40 ; $95\%KI: -0.47; -0.33$; $p<0.00001$); **Vildagliptin** zeigt **keinen stat. signifikant unterschiedlichen Effekt** gegenüber anderen Antidiabetika Kombinationen.

- Nebenwirkungen: Statistisch signifikanter **Nachteil hinsichtlich der Infektionen unter Sitagliptin** (RR: 1.15 ; $95\%KI: 1.02-1.31$, $P=0.03$) gegenüber den Vergleichstherapien, **nicht aber unter Vildagliptin. Keine statistisch signifikanten Unterschiede** zwischen den DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin) hinsichtlich **Therapieabbruchs** aufgrund **schwerer Nebenwirkungen und ernste Nebenwirkungen**.

- Gewicht:
 - Sitagliptin oder Vildagliptin versus Placebo: **Signifikante Gewichtsreduktion unter Placebo** gegenüber Sitagliptin und Vildagliptin (\emptyset -Difference: 0.7 kg; $95\%KI: 0.3-1.1$; $p= 0.0002$ / 0.8 kg; $95\%KI: 0.2-1.3$; $p=0.009$).
 - Sitagliptin (3 RCTS) oder Vildagliptin (1 RCT) versus Antidiabetika (Monotherapie): In den meisten Studien trat unter Kontrolle eine **statistisch signifikante oder gleichwertige Gewichtsreduktion** auf, wenn verglichen wird mit Sitagliptin oder Vildagliptin (\emptyset -Differenz: Sitagliptin: 0.6 ; $95\%KI: 0.13-1.07$; $p=0.012$ / Vildagliptin: 1.55 ; $95\%KI: 0.19-1.32$; $p=0.0089$).

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

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

Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der anderen Endpunkte.

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

- Sekundäre Endpunkte:

- Metformin-Monotherapie vs. Sulfonylharnstoffe: Stat. signifikante Unterschiede zugunsten Metformin hinsichtlich des HbA1c (SMD: -0.14; 95%KI: -0.28;0.01; p=0.041; I²=50%); FPG (SMD: -0.16; 95%KI: -0.27,-0.05; p=0.0049; I²= 29%); Gewicht (SMD: -0.45; 95%KI: -0.80,-0.10; p=0.012; I²= 90%); LDL Cholesterin (SMD: -0.29; 95%KI: -0.52,-0.07; p= 0.011; I²= 47%); Triglyzeride (SMD: -0.22; 95%KI: -0.43,-0.02;p=0.034; I²= 58%); Mikroalbuminurie (nur **eine kleine Studie**) (WMD: -53 mg/Tag; 95%KI: -86,-19). **Stat. signifikanter Vorteil unter den Sulfonylharnstoffen hinsichtlich** des systolischen Blutdrucks (SMD: 0.41; 95%KI: 0.17-0.65; p= 0.00081). **Keine stat. signifikanten Unterschiede in den anderen sekundären Endpunkten.**

- 9 RCTs dokumentierten Nebenwirkungen mit stat. **signifikant mehr** hypoglykämischen Ereignissen unter den **Sulfonylharnstoffen** (34 vs. 126; p=0.04) und **signifikant mehr** Durchfall unter **Metformin** (30 vs. 13; p=0.03).

✓ Diese Ergebnisse sind **konsistent mit Ergebnissen, bei denen nur doppelblinde Studien** berücksichtigt wurden (Subanalyse).

- Metformin-Monotherapie vs. Placebo: Statistisch signifikante Vorteile unter Metformin in HbA1c und FPG (SMD: -0.97; 95%KI: -1.27,-0.89; p<.00001; I²= 81% / -0.87; 95%KI: -1.13—0.61; p<0.00001; I²= 78%). **Keine signifikanten Unterschiede in den anderen sekundären Endpunkten.**

- Nebenwirkungen (basierend auf 6 RCTs): **Stat. signifikant mehr** Auftreten von Durchfall unter **Metformin** (46 vs. 14; p= 0.0005). **Keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich relevanter Nebenwirkungen** wie z.B. Hypoglykämie.

- Metformin Monotherapie vs. Diät: **Statistisch signifikante Vorteile unter Metformin** hinsichtlich des HbA1c (SMD: -1.06; 95%KI: -1.89, -0.22; p= 0.031; I²= 94%), total Cholesterin (SMD: -0.59; 95%KI: -0.90,-0,27; p= 0.00027)), Insulin (SMD:-1.52; 95%KI: -2.09,-0.94; p<0.00001) und C-Peptide (SMD: -0.85; 95%KI: -0.59,-0.44; p=0.000047).
Keine signifikanten Unterschiede in den anderen sekundären Endpunkten.
- Nebenwirkungen: **Unter Metformin stat. signifikant mehr Auftreten von Hypoglykämien** (14 vs. 4; p= 0.01).
- Metformin Monotherapie vs. Thiazolidindione: **Stat. signifikanter Vorteil unter Metformin** hinsichtlich des HbA1c (SMD: -0.28; 95%KI: -0.52,-0.03; p= 0.027). **Keine stat. signifikanten Unterschiede in den weiteren Endpunkten.**
- Nebenwirkungen: **Keine Studie berichtete Nebenwirkungen.**
- Metformin Monotherapie vs. Insulin: **Stat. signifikante Vorteile unter Metformin** hinsichtlich dem Körpergewicht (BMI) (SMD: -0.91; 95%KI: -1.44, -0.37; p= 0.00084), total Cholesterin (SMD: -0.77; 95%KI: -1.29-0.24; p= 0.0043), LDL Cholesterin (SMD: -0.83; 95%KI: -1,35, -0.30; p= 0.0022), systolischen Blutdruck (SMD: -0.84; 95%KI: -1.37,-0.31; p= 0.0019), diastolischen Blutdruck (SMD: -1.45; 95%KI: -2.02,-0.88; p<0.00001). **Keine signifikanten Unterschiede in den anderen sekundären Endpunkten.**
- Nebenwirkungen: **Keine Studie berichtete Nebenwirkungen.**
- Metformin Monotherapie vs. Meglitinide: **Stat. signifikanter Vorteil unter Metformin hinsichtlich FPG** (SMD: -0.31; 95%KI: -0.51,-0.12; p= 0.0017). **Keine Unterschiede hinsichtlich der anderen sekundären Endpunkte.**
- Nebenwirkungen: **Metformin zeigte eine stat. signifikant höhere Rate an Durchfällen** (35 vs. 10; p=0.0002), bei jedoch **keinem stat. signifikanten Unterschied hinsichtlich anderer relevanter Nebenwirkungen.**
- Metformin Monotherapie vs. Alpha-Glukosidase Inhibitoren: **Stat. signifikanter Vorteil von Alpha-Glukosidase Inhibitoren** hinsichtlich dem total Cholesterin (SMD: 1.32; 95%KI: 0.77-1.87; p<0.00001). **Keine Unterschiede hinsichtlich der anderen sekundären Endpunkte.**
- Nebenwirkungen: **Unter Alpha-Glukosidase Inhibitoren traten stat. signifikant mehr Unterleibsbeschwerden auf** (27 vs. 7; p= 0.04).

Kommentar der Autoren:

- Lebensqualität (mit validen Messinstrumenten) wurde in den Studien nicht getestet.
- Teils hohe Heterogenität.

	<ul style="list-style-type: none"> Einschränkungen einiger Studien hinsichtlich Anzahl, Dauer und Patienten.
<p>Goudswaard et al. (2009)</p> <p>Insulin vs. Metformin, Sulfonylharnstoffe</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <ul style="list-style-type: none"> Es wurden 20 RCTs von allgemein niedriger methodologischer Qualität eingeschlossen (gewertet nach den normalen Kriterien wie Randomisierung, Verblindung, etc.) <p><u>Interventionen:</u> Insulin Monotherapie (1) einmal, 2) zweimal oder 3) mehrmals täglich vs. Kombinationstherapie Insulin mit anderen oralen Antidiabetika (<i>hier</i>: Sulfonylharnstoffe oder Metformin oder Kombination der beiden)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Primäre Endpunkte:</u> Diabetes bezogene Morbidität, HbAc1-Wert <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Lebensqualität, Hypoglykämierate, Patientenzufriedenheit, Insulinmenge (für gute glykämische Kontrolle), Nebenwirkungen <p><u>Zeitpunkte der Endpunkt-Messung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kurzzeit: 2-6 Monate Mittelfristig: 6-12 Monate Langzeit: 12 Monate <p>Hauptergebnisse (<i>Hinweis: keine Aussagen zur Diabetes bezogenen Morbidität</i>)</p> <p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>HbA1c-Wert:</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine stat. signifikanten Vorteile von Insulin Monotherapie (zwei oder mehr Injektionen) gegenüber einer Kombination aus Insulin plus OAD, wenn Insulin als nächtliche Einzelinjektion gegeben wird. Eine Studie zeigte einen stat. signifikanten Vorteil unter Insulin plus Metformin (0.6; $p < 0.05$) gegenüber einer Insulin Monotherapie. Eine Insulin plus Metformin Kombination zeigte eine stat. signifikant größere Verbesserung hinsichtlich des Hb1c-Wertes gegenüber der Kombination Insulin plus Sulfonylharnstoffe (0.6 (-1.9 vs. -2.5; $p < 0.05$). Eine Insulin plus OAD Therapie zeigte einen stat. signifikanten Vorteil (WMD: 0.3; 95%KI: 0.0-0.6; $p = 0.03$; $I^2 = 16,3\%$) gegenüber der Insulin Monotherapie, wenn Insulin <u>einmal täglich gegeben</u> wird (WMD: 0.4% (95%KI: 0.1-0.8); $p = 0.03$). <u>Eine 2x tägliche Gabe</u> von Insulin (Monotherapie) war nur stat. signifikant im Vorteil verglichen mit einer Kombination aus Insulin und OAD, wenn das Insulin <u>morgendlich als Einzeldosierung</u> gegeben wird (WMD: 0.4% (95%KI: 0.1-0.8); $p = 0.03$). <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lebensqualität</u> (basierend auf 4 Studien): Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen Insulin Monotherapie und Insulin plus OAD. • <u>Hypoglykämie</u>: Alle bis auf 5 RCTs dokumentierten Hypoglykämien quantitativ oder qualitativ. 13/14 RCTs zeigten keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen einer Insulin Monotherapie und Insulin plus OAD. • <u>Insulinmenge</u>: Insulin plus OAD zeigte eine relative Reduktion von 43% hinsichtlich des täglichen Insulin Bedarfs gegenüber der Insulin Monotherapie. • <u>Gewicht (15 Studien mit Information über Gewicht (Körpergewicht oder BMI))</u>: Unter der Kombinationstherapie mit nächtlichem NPH Insulin (vorausgesetzt es wurde Metformin Monotherapie oder in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegeben) wurde eine stat. signifikant geringere Gewichtszunahme im Vergleich zu Insulin Monotherapie dokumentiert (keine Signifikanzangabe). Alle anderen Vergleiche waren nicht stat. signifikant. Trend zu einer größeren Gewichtszunahme unter Insulin plus Sulfonylharnstoff vs. Insulin (nächtlich) Monotherapie. (<i>Hinweis: Aufgrund einer hohen Heterogenität zwischen den meisten Studien, war eine gepoolte Analyse nur in drei Subgruppen möglich</i>). <p><u>Kommentar FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine der Studien testete auf klinisch relevante Endpunkte wie Diabetes bezogene Komplikationen, Diabetes bezogene Mortalität oder Morbidität. • Viele Studien mit kleinem Stichprobenumfang und unzureichender Nachbeobachtungszeit.
<p>Van de Laar et al. (2009)</p> <p>Alpha-Glukosidase-Inhibitoren</p> <p>vs.</p> <p>Placebo; Sulfonylharnstoffe Thiazolidindione; Meglitinide; Biguanide; Insulin; jede andere pharmakologische Interventi-</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2003. Es wurden 41 Studien (N=8130 Patienten) eingeschlossen (gewertet nach den üblichen Parametern: Randomisierung, Verblindung,...etc.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 Studien waren von guter Qualität (Grad A), 5 Studien von moderater Qualität (Grad B) und der Rest von mangelhafter Qualität (Grad C) <p><u>Interventionen:</u> Monotherapie mit Alpha-Glukosidase Inhibitoren (Acarbose, Miglitol, Voglibose, Emigliate) versus anderer Therapien: Placebo; Sulfonylharnstoffe (z.B.: Glibenclamid); Thiazolidindione (z.B.: Pioglitazon); Meglitinide (z.B.: Nateglinid); Biguanide (z.B.: Metformin); Insulin; jede andere pharmakologische Intervention; Konventionelle Therapie (z.B. Diät)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Mortalität, Diabetes bezogene Mortalität, Gesamtmortalität, Diabetes bezogene Komplikationen, Lebensqualität • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Glykämische Kontrolle (glykosyliertes Hämoglobin)

on; Konventionelle Therapie

globin), Plasma Lipide, Nüchtern- und postprandialer Insulinwert, C-Peptide, Körpergewicht, Nebenwirkungen

Ergebnisse (Hinweis: Zu Placebo *und* zu anderen Interventionen. Zu einem Vergleich von Alpha-Glukosidase Inhibitoren gegenüber anderen Therapien lagen nur Studien zu Acarbose vs. Sulfonylharnstoffen vor (Ergebnisse nur zu diesem Vergleich wiedergegeben)

- **Mortalität, Morbidität und Lebensqualität:** → Nur wenige Daten zu Mortalität, Morbidität und Lebensqualität.

- **Glykosolisiertes Hämoglobin:**

- **Gegen Placebo:** Alpha-Glukosidase-Inhibitoren zeigten einen **stat. signifikant senkenden Effekt** (Acarbose: -0.8 (95%KI: -0.9,-0.7; basierend auf 28 Studien / Miglitol: -0.7% (95%KI: -0.9,-0.4, basierend auf 7 Studien und für Voglibose: -0.5% (95%KI: -0.6 , -0.3), basierend auf nur einer Studie), wenn verglichen wird mit Placebo.
- **Acarbose vs. Sulfonylharnstoff: Keine stat. signifikanten Unterschiede.**

→ In Studien mit einer Beobachtungsdauer von > 24 Monaten wurde eine durchschnittliche Reduktion des glykosyliertem Hämoglobin von -0.5% gezeigt.

→ Hinweis auf große **UKDPS** Studie (N= 1946 Patienten): Nach drei Jahren nahmen noch 39% der Patienten in der Acarbose Gruppe und 59% der Patienten in der Placebogruppe die Studienmedikation. In der Intention-to-treat Population wurde eine Reduktion des glykosolisiertem Hämoglobin von 0.2% (p=0.003) gefunden. Werden nur die Patienten berücksichtigt, welche die Studienmedikation bis zum Ende einnahmen, wird eine Reduktion von 0.5% angezeigt.

- **Nüchtern- und postprandialer Insulinwert:**

- **Gegen Placebo:** Wenn verglichen wird mit Placebo zeigten **Alpha-Glukosidase Inhibitoren einen stat. signifikante senkenden Effekt** (Acarbose: Nüchterninsulinwert: -1.1 mmol/L (95%KI: -1.4,-0.9); basierend auf 28 Studien) ; Miglitol: -0.5 mmol/L; 95%KI: -0.9 , -0.2; basierend auf 2 Studien und Voglibose: -0.6 mmol/L; 95%KI: 1.0 , -0.2, basierend auf nur einer Studie/postprandialer Insulinwert: Acarbose: -2.3 mmol/L (95%KI: -2.7,-1.9); für Miglitol wurde **kein stat. signifikantes Ergebnis** berichtet (basierend auf 2 Studien). **Voglibose zeigte einen stat. signifikanten Effekt** (postprandialer Insulinwert: -2.4 mmol/L (95%KI: -3.0 ; -1.8; basierend auf einer Studie).
- **Acarbose vs. Sulfonylharnstoff: Acarbose zeigte einen stat. signifikanten Vorteil** hinsichtlich des Nüchterninsulinwertes (basierend auf 7 Studien: -25 pmol/L, 95%KI: -43; -6) und Postload Insulin (Basierend auf 7 Studien; -133 pmol/L, 95%KI: -185; -82). Nur eine Studie verglich Miglitol vs. Sulfonylharnstoff und fand **heterogene Ergebnisse** hinsichtlich des Nüchterninsulinwertes (Anstieg von 28 pmol/L).

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Körpergewicht:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Gegen Placebo:</u> Alpha-Glukosidase-Inhibitoren zeigten nur einen minimalen Effekt auf das Körpergewicht. Acarbose zeigte einen stat. signifikant senkenden Effekt auf den BMI (-0.2 kg/m² (basierend auf 13 Studien, 95% KI: -0.3,-0.1), jedoch nicht auf das Körpergewicht. ○ <u>Acarbose vs. Sulfonylharnstoff:</u> Keine stat. signifikanten Unterschiede. • <u>Nebenwirkungen:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Gegen Placebo:</u> Stat. signifikant mehr Nebenwirkungen unter Acarbose (OR: 3.4 (oder RR: 1.4); 95%KI: 3.4 -4.4 basierend auf 23) und Miglitol (OR: 4.0; 95%KI: 1.7 - 9.5; basierend auf 7 Studien). Diese sind vor allem bestimmt durch gastrointestinale Symptome (OR: 3.30 (RR: 1.8; 95%KI: 2.2 – 4; basierend auf 4 Studien). ○ <u>Acarbose vs. Sulfonylharnstoff:</u> Stat. signifikant mehr Nebenwirkungen unter Acarbose (OR: 4.0; 95%KI: 2.0 - 7.8; basierend auf 7 Studien). <p><u>Kommentar der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Daten zum Vergleich der Alpha-Glukosidase Inhibitoren gegenüber anderen Antidiabetika außer gegen Sulfonylharnstoffe. • Studien mit einem Vergleich von Acarbose vs. Sulfonylharnstoff, wählten teilweise keine adäquaten Vergleiche (z.B.: fixe Dosierung vs. individuell angepasste Dosierungen).
Systematische Reviews/HTAs	
<p>Van de Laar et al. (2005)</p> <p>Alpha-Glukosidase Inhibitoren</p> <p>vs.</p> <p>Placebo. Sulfonylharnstoff</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2003 nach RCTs mit Alpha-Glukosidase Inhibitor Monotherapie (hier mit Acarbose, Miglitol, Voglibose).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden 41 RCTs eingeschlossen. Alle bis auf drei Studien waren von adäquater Qualität (LoE: A/B). <p><u>Vergleich:</u> Jede andere Intervention</p> <p><u>Endpunkte:</u> Mortalität, Morbidität, glykämische Kontrolle, Insulinlevel, Plasmalipide, Gewicht, Nebenwirkungen</p> <p><u>Hauptergebnisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mortalität und Morbidität</u> (basierend auf drei Studien): Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen einer Alpha-Glukosidase Inhibitor Monotherapie und Kontrolle. • <u>Glykämische Kontrolle (<i>Hinweis: nur Daten zu Acarbose</i>):</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Alpha-Glukosidase-Inhibitoren vs. Placebo:</u> Sowohl Acarbose als auch Miglitol zeigten einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber Placebo (0.77% (95% KI: 0.64–0.90 / 0.68%; 95%KI: 0.44–0.93).

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Acarbose vs. Sulfonylharnstoffen</u>: Nicht stat. signifikante Vorteile unter Sulfonylharnstoffe (0.38%). • <u>FBG/ Nüchterninsulin/postprandialer Insulinwert/postprandialer Blutglukosewert</u>: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo</u>: Acarbose zeigte einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich des postprandialen Insulinwertes (40.8 mmol/l; 95% KI 21.0 –50.6); Miglitol und Voglibose zeigten einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich des FBG (Miglitol: 0.52 mmol/l (2 Studien; 95% KI: 0.16–0.88 / Voglibose: 0.60 mmol/l (1 Studie; 95% KI 0.23–0.97)). Acarbose und Voglibose zeigten einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich des postprandialen Blutglukosewertes (Acarbose: 22 Studien; 2.32 mmol/l; KI; 95% CI 1.92–2.73 /Voglibose: 2.40 mmol/l (1 Studie; 95% KI 1.83–2.97)). - Bei einer <u>Acarbose Dosierung von mehr als 50 mg (3x täglich)</u>, <u>wurden keine stat. signifikanten Ergebnisse</u> hinsichtlich der glykämischen Kontrolle berichtet. • <u>Acarbose vs. Sulfonylharnstoffe</u>: Stat. Signifikanter Vorteil unter Acarbose gegenüber Sulfonylharnstoffe, hinsichtlich des Nüchterninsulinwertes (24.8 mmol/l (basierend auf 7 Studien; N= 486; 95% KI: 6.3– 43.3) und Post-load Insulin (133.2 mmol/l (basierend auf 7 Studien; N= 483;95% KI: 81.8 –184.5)). • <u>Gewicht</u>: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo</u>: Acarbose zeigte stat. signifikante Vorteile hinsichtlich des BMIs gegenüber Placebo (0.17 kg/m²; 95% KI 0.08–0.26) aber nicht hinsichtlich dem Körpergewicht. • <u>Acarbose vs. Sulfonylharnstoffe</u>: Keine stat. signifikanten Unterschiede. • <u>Nebenwirkungen</u>: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Alpha-Glukosidase Inhibitoren vs. Placebo</u>: Stat. Signifikant mehr Nebenwirkungen unter Acarbose (OR: 3.37; 95%KI:2.60-4.36) und Miglitol (OR: 4.01; 95%KI: 1.69-9.52). • <u>Acarbose vs. Sulfonylharnstoffe</u>: Stat. Signifikant mehr Nebenwirkungen unter Acarbose (OR: 3.95; 95%KI: 2.00-7.80). <p><u>Kommentar der Autoren</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Siehe Kommentar Cochrane Review: van de Laar (2006).
<p>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2007)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Systematische Literaturrecherche zwischen 1966-2006 nach primär Studien und system. Reviews (→auch Beobachtungsstudien) <ul style="list-style-type: none"> ○ Es wurden 28 systematische Reviews und 216 primäre Literaturquellen eingeschlossen. • • Ergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Klinisch relevante Endpunkte</u>: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität (<i>Hinweis: Keine ausreichende Datenlage zu diesen Endpunkten.</i>) ▪ <u>Weitere Endpunkte</u>:

<p>Alle oralen Antidiabetika</p>	<ul style="list-style-type: none"> • HbAc1: Die meisten oralen Antidiabetika (Thiazolidindione, Sulfonylharnstoffe, Metformin und Repaglinid) zeigten vergleichbare Reduktionen des HbAc1 Wertes (Absolute Reduktion: 1 %) gegenüber einer weiteren Substanz als Monotherapie. (→ Indirekte Daten zeigen das Nateglinid und Alpha-Glukosidase Inhibitoren als Monotherapie weniger wirksam waren (Absolute Reduktion: 0.5%). Kombinationstherapien zeigen eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu einer Monotherapie. • • Gewicht: Bei den meisten oralen Antidiabetika (Thiazolidindione, Sulfonylharnstoffe und Repaglinid) trat eine Gewichtszunahme ein (1-5 kg). Unter Metformin und Acarbose wurde kein Effekt berichtet, wenn verglichen wurde gegen Placebo. • • Blutdruck (Systolisch/diastolisch): Die meisten oralen Antidiabetika zeigten einen ähnlich minimalen Effekt auf den Blutdruck (<5mm Hg). Es lagen zu wenig Studien zu Meglitinide und Acarbose mit anderen oralen Antidiabetika vor um eine Aussage treffen zu können. • • LDL/HDL/Triglyzeride: Thiazolidindione führten zu einem Anstieg von LDL (10 mg/dL), Metformin hingegen zeigte einen LDL senkenden Effekt (10 mg/dL). Sulfonylharnstoffe verglichen mit Repaglinid und Alpha-glukosidase Inhibitoren, zeigten ähnliche Effekte auf LDL. Zu wenige Studien bezüglich Nateglinid lagen vor um eine Aussage treffen zu können. Metformin, Sulfonylharnstoffe und Meglitinid (<i>Hinweis: zu wenig Studien</i>), hatten nur einen geringen Effekt auf den HDL. Nur Thiazolidindione zeigten einen HDL steigernden Effekt, wenn verglichen wurde mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen. Kombinationstherapien mit Thiazolidindione zeigten einen ähnlichen Effekt auf den HDL wie eine Thiazolidindione Monotherapie. Eine Kombinationstherapie ohne Thiazolidindione zeigte nur geringe Effekte auf den HDL. Die meisten oralen Antidiabetika (Pioglitazon, Metformin, Sulfonylharnstoffe, Acarbose und Repaglinid) senkten den Triglyzeridwert. Rosiglitazon führte zu einem Anstieg. Zu wenig Studien lagen zu Nateglinid vor, um eine Aussage treffen zu können. • • Mikrovaskuläre Komplikationen: Nur wenig Studien hierzu vorhanden. In der UKPDS Studie zeigte Glibenclamid einen verminderten Bedarf an Photokoagulation und einen schützenden Effekt hinsichtlich mikrovaskulärer Komplikationen (kombiniert: Retinopathie plus Nephropathie), wenn verglichen wird mit konventioneller Therapie (Diät). Metformin zeigte keinen Effekt hinsichtlich Nephropathie gegenüber der konventionellen Therapie. Unter Pioglitazon gab es Hinweise auf einen besseren Kurzzeitnutzen hinsichtlich Nephropathie gegenüber Metformin (basieren auf 2 RCTs).
----------------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> • • Hypoglykämien: Mehr hypoglykämische Ereignisse unter den Sulfonylharnstoffen (vor allem unter Glyburid) gegenüber anderen oralen Antidiabetika (außer Repaglinid; ähnlich hohes Risiko) (0-58 % Sulfonylharnstoffe vs. 0-21% Metformin / 0-24% Thiazolidinedione; Absolute Risikodifferenz: 5-10% wenn Sulfonylharnstoffe verglichen werden mit Metformin oder Thiazolidinedione). <u>Glyburid/Glibenclamid zeigten ein höheres Risiko auf Hypoglykämien im Vergleich zu anderen Sulfonylharnstoffen (Absolute Risikodifferenz: 2%)</u>. Das Risiko war höher unter einer Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen, wenn verglichen wurde gegen eine Metformin oder Sulfonylharnstoff Monotherapie. Keine ausreichenden Daten zu Acarbose oder Nateglinid im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika. • • Andere Nebenwirkungen (gastrointestinale Ereignisse, ALT-Level, kongestive Herzinsuffizienz, Ödeme, Laktatazidose, Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie): Mehr gastrointestinale Ereignisse unter Metformin und Acarbose gegenüber anderen oralen Antidiabetika. Keine ausreichenden Daten zum ALT-Level. Risiko auf kongestive Herzinsuffizienz, Ödeme und Anämie war höher unter den Thiazolidinedione, wenn verglichen wurde mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen (bzw. anderen oralen Antidiabetika). • • Kommentar FBMed: <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Berücksichtigung von Beobachtungsstudien • Teilweise basieren die Ergebnisse auf indirekten Vergleichen.
<p>Bennett et al. (2011)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Update des systematischen Reviews von der Agency for Healthcare Research and Quality (2007) • • Systematische Literaturrecherche bis Dezember 2010. Es wurden seit dem vorherigen systematischen Review noch 2 RCTs und 39 weitere Studien (z.B. Beobachtungsstudien) eingeschlossen. • • Zwei zusätzlichen RCTs: • ADOPT Studie: Doppelblinde Studie mit N= 4360 Patienten (mediane Studiendauer: 4 Jahre); Vergleich: Metformin, Rosiglitazon oder Glyburid. <ul style="list-style-type: none"> ○ Primärer Endpunkt: Zeit bis zum Versagen der Monotherapie ○ Ergebnisse: Es wurden in allen drei Gruppen vergleichbare Ereignisraten hinsichtlich der Gesamtmortalität, kardiovaskulären Mortalität/Morbidität und Schlaganfällen berichtet. • RECORD Studie: Vergleich Kombinationstherapie Rosiglitazon plus Metformin bzw. Rosiglitazon plus Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin plus Sulfonylharnstoff. <ul style="list-style-type: none"> ○ Primärer Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität (einzige Studie mit diesem primären Endpunkt).

	<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Ergebnisse:</u> Keine Unterlegenheit von Metformin plus Sulfonylharnstoff hinsichtlich des primären Endpunktes (bestimmt durch Krankenhauseinweisungen und kardiovaskuläre Mortalität (HR: 1.08; 95%KI: 0.89-1.31). • <u>Allgemein:</u> • Ergebnisse dieses Updates mit neu eingeschlossenen Studien bestätigt die Ergebnisse des systematischen Reviews von 2007 (<i>siehe: AHRQ.2007</i>). • Keine ausreichenden Langzeitdaten zu klinisch relevanten Endpunkten wie Mortalität und Morbidität. • • • <u>Kommentar der Autoren:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Viele Studien hatten einen kleinen Stichprobenumfang und waren von kurzer Dauer.
<p>Monami et al. (2009)</p> <p>DPP-4 Inhibitoren vs. andere aktive Vergleichstherapien</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Systematische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008 (publiziert/nicht publiziert) zu Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 • • <u>Vergleich:</u> DPP-4 Inhibitoren vs. Placebo oder einer anderen aktiven Vergleichstherapie (andere orale Antidiabetika und/oder Insulin (Behandlungsdauer > 12 Wochen) • • <u>Endpunkte:</u> HbA1c Wert, Hypoglykämien, andere Nebenwirkungen • • Ergebnisse (Hinweis: zu Saxagliptin nur Phase II Studien vorhanden): • <u>HbA1c Wert:</u> Sitagliptin und Vildagliptin zeigten eine stat. signifikante Reduktion des HbA1c Wertes (bei publizierten Studien, Trend bei unpublizierten Studien), wenn verglichen wurde gegen Placebo (publizierte Studien: -0.70 (-0.80, -0.59); p<0.001 / unpublizierte Studien (basierend auf 4 Studien): -0.68 (-1.57-0.21); p= 0.21). Zu Saxagliptin keine separate Analyse, da nur eine Studie vorhanden. <ul style="list-style-type: none"> • Ähnliche Ergebnisse wurden sowohl bei einer Monotherapie als auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika berichtet, wenn verglichen wird mit Placebo. • In den Studien mit aktiven Vergleichstherapien, zeigten DPP-4 Inhibitoren <ul style="list-style-type: none"> • einen vergleichbaren Effekt gegenüber Thiazolidinedion. • Sulfonylharnstoffe und Metformin hingegen waren den DPP-4 Inhibitoren in • ihrer Wirksamkeit überlegen. Zu Acarbose konnte keine Meta-Analyse • durchgeführt werden, da nur eine Studie verfügbar war. • • <u>Körpergewicht:</u> DPP-4 Inhibitoren zeigten keinen stat. signifikanten Effekt auf den BMI, wenn verglichen wurde mit Placebo. Es wurde jedoch eine stat. Signifikanz zugunsten der DPP-4 Inhibitoren erreicht, wenn verglichen wurde mit Thiazolidinedion (-0.2 (-0.3,-0,1) kg/m²; p=0.008).

	<ul style="list-style-type: none"> • 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. <ul style="list-style-type: none"> • Bei einem direkten Vergleich zwischen DPP-4 Inhibitoren und Sulfonylharnstoffe, zeigten DPP-4 Inhibitoren ein stat. signifikant geringeres hypoglykämisches Risiko (keine Signifikanzangabe); nicht aber gegenüber Thiazolidinedion. • Alle Studien berichteten schwere Hypoglykämien unter Sitagliptin (N=6) und <ul style="list-style-type: none"> • Vildagliptin (N=4). Drei weitere Studien berichteten schwere Hypoglykämien bei 5 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> • Metformin vs. 9 Patienten in den Vergleichsgruppen (alle behandelt mit Sulfonylharnstoffen). Keine schweren Hypoglykämien unter • Vildagliptin vs. 5 unter den Vergleichstherapien (alle Placebo). • Schwere hypoglykämische Ereignisse unter Vildagliptin traten nur in <ul style="list-style-type: none"> • Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auf. • • Andere Nebenwirkungen: DPP-4-Inhibitoren zeigten kein stat. signifikant erhöhtes Gesamtrisiko auf andere Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit Placebo oder Thiazolidindion. • Gegenüber Sulfonylharnstoff und Alpha-Glukosidase Inhibitoren zeigten die <ul style="list-style-type: none"> • DPP-4 Inhibitoren eine stat. signifikant geringere Inzidenz (Sulfonylharnstoff:0.64; 95%KI: 0.51-0.80; p<0.001; N= 2 Studien / Alpha- • Glukosidase Inhibitor: 0.51; 95%KI: 0.39-0.67; p<0.001; N= 2 Studien). • Bei Metformin zeigte sich ein grenzwärtiges Ergebnis (0.78; 95%KI: 0.61- • 1.00; p= 0.050). <ul style="list-style-type: none"> - 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 et al. (2008)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs zu Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 die eine zusätzliche Sulfonylharnstoff-Therapie bekamen. <ul style="list-style-type: none"> • 6 RCTs eingeschlossen mit N=1363 Patienten

-
- Voraussetzung dieser Studie: Unzureichende Blutzuckerkontrolle nach einer max. Behandlung mit Metformin
-
- Endpunkte: HbA1c-Wert, FPG, Hypoglykämierate, Gewichtszunahme
-
- Studiendauer: ≥16 Wochen
-
-
-
-
- **Ergebnisse:**
- HbA1c / FPG: Es zeigte sich ein **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 %**.
-
- Hypoglykämie: Der **Anteil Patienten** die eine symptomatische Hypoglykämie berichteten lag **zwischen 10.9% und 72.5%, bei jedoch stat. signifikanter Heterogenität** zwischen den Studien (p<0.00001). Es zeigte sich in der gepoolten Analyse **ein stat. signifikant vermehrtes Auftreten an Hypoglykämien unter Metformin plus Sulfonylharnstoff** gegenüber den anderen Vergleichstherapien [(basierend auf 2 Studien mit Metformin allein als Vergleichstherapie, basierend auf 2 Studien mit Vergleichstherapie Sitagliptin oder Vildagliptin, basierend auf einer Studie mit Nateglinid) (OR: 5.3; 95%KI: 1.7-16.3; p= 0.03)].
-
- Gewichtszunahme: Keine gepoolte Analyse möglich. **Zwei Studien mit Vergleichstherapie Metformin: Gewichtsreduktion unter Metformin zu verzeichnen.** Studien zu **Sitagliptin** zeigten einen **neutralen Effekt auf das Körpergewicht** und zwei Studien mit **Thiazolidindion** als Vergleichstherapie, zeigten eine **Gewichtszunahme unter Thiazolidindion**.
-
-
- Kommentar Autoren:
- Vorbehandlung mit Metformin war zwischen den Studien und zwischen den Patienten in den Studien unterschiedlich.
- Unterschiede in Einschlusskriterien der Studien: Stat. signifikante Unterschiede in Ausgangs- HbAc1 und FPG-Wert der Patienten (p<0.00001).
- Keine Aussagen/Studien zu Sulfonylharnstoff Monotherapie oder wenn Sulfonylharnstoffe in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika außer Metformin gegeben wird.
- Ergebnisse in dem Review waren nicht immer die primären Endpunkte der Studien.

<p>Monami et al. (2008)</p> <p>Alle orale Antidiabetika</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Systematische Literatursuche bis 2007 nach RCTs verschiedener oraler Antidiabetika im Vergleich zu Placebo oder einer anderen aktiven Substanz in Kombination mit Metformin • • <u>Voraussetzung:</u> Therapieversagen einer vorherigen oralen hypoglykämischen Therapie <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde insgesamt 27 RCTs eingeschlossen. 16 Placebo-kontrollierte Studien und 11 Studien die zwei aktive Vergleichstherapien verglichen. • • <u>Vergleichstherapien:</u> Sulfonylharnstoffe (5 Studien), Alpha-Glukosidase Inhibitoren (N= 5 Studien), Thiazolidione (N= 3 Studien), Glinide (N= 2 Studien), GLP-1 Agonisten (N= 1 Studie) • • <u>Endpunkt:</u> HbA1c-Wert • • Ergebnisse: • <u>Placebo-kontrollierte Studien verschiedener oraler Antidiabetika plus Metformin:</u> 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). <ul style="list-style-type: none"> ○ Nach Anpassung des Ausgangs-HbA1c-Wertes, war die Reduktion stat. signifikant größer unter den Sulfonylharnstoffen als unter den Thiazolidinoniden ($p < 0.005$). Dennoch zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Sulfonylharnstoffen und den Alpha-Glukosidase Inhibitoren bzw. zwischen den Alpha-Glukosidase Inhibitoren und den Thiazolidinoniden. ○ Stat. Analyse zu GLP-1 nicht möglich (Nur eine Studie vorhanden). • ○ <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 konnten nicht stat. analysiert werden. • <u>Studien zum Vergleich zwei aktiver vergleichstherapien:</u> Sulfonylharnstoffe zeigten eine stat. signifikante Überlegenheit ($p < 0.005$) gegenüber Thiazolidinoniden 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. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>6 Studien bei Patienten mit Metformin Monotherapie Versagen:</u> Sulfonylharnstoffe zeigten eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich des HbA1c-Wertes als Thiazolidinonide (0.24%; 95%KI: 0.23-0.25; $p < 0.001$). •
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Kommentare der Autoren:</u> • Beschränkte Anzahl an RCTs zu einem Therapieversagen mit Metformin. • Unterschied in: HbA1c-Wert zu Beginn und Krankheitsdauer.
<p>Phung et al. (2010)</p> <p>Alle oralen Antidiabetika</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Systematische Literaturrecherche bis Januar 2007 nach RCTs zu Evaluation von nicht-insulinbasierte Antidiabetika in Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus bei denen keine ausreichende Blutzuckersenkung nach einer Metformin-Monotherapie erzielt wurde. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Es wurden 27 RCTs eingeschlossen (N= 11198 Patienten) • • Ergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle oralen Antidiabetika [(Sulfonylharnstoffe: 0.79; CrI:0.62-0.97); Glinide: 0.65; CrI: 0.36-0.97); Thiazolidinedione (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. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Baseline HbA1c Wert < 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidinedion und DPP-4 Inhibitoren. ○ <u>Baseline HbA1c Wert > 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. ○ <u>Dauer 12-14 Wochen:</u> Größere Reduktion mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidindion und DPP-4-Inhibitoren. ○ <u>Dauer > 24 Wochen:</u> Größere Reduktion verbunden mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidindion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. ○ Thiazolidindion, Sulfonylharnstoff und Glinide waren mit einer Gewichtszunahme assoziiert (Sulfonylharnstoffe: 2.6 kg; CrI: 1.15-2.96 / Glinide: 1.77 kg; CrI: 0.46-3.28 / Thiazolidindion: 2.98 Kg; CrI: 0.98-3.17). ○ GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und DPP-4 Inhibitoren waren mit einem Gewichtsverlust oder einem neutralen Effekt assoziiert. ○ Sulfonylharnstoffe und Glinide zeigten ein höheres Risiko auf Hypoglykämien, wenn verglichen wurde mit Placebo (Sulfonylharnstoffe: RR: 4.57; CrI: 2.11-11.45 /Glinide: RR: 7-50; CrI: 2.12-41.52). Thiazolidindione, GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase-Inhibitoren, und DPP-4 Inhibitoren waren nicht mit einem erhöhten Risiko auf Hypoglykämien assoziiert, wenn verglichen wird mit Placebo.
<p>Gangij et al. (2007)</p> <p>Glyburid</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche zwischen 1966-2005 nach RCTs • Es wurden 21 Studien eingeschlossen. • • <u>Vergleich:</u> Glyburid (= Synonym für Glibenclamid) Monotherapie vs. Monotherapie mit einem anderen Sekretagogum oder Insulin

<p>vs. anderes Sekretagogum oder Insulin</p>	<ul style="list-style-type: none"> • • <u>Endpunkte:</u> Hypoglykämierate, glykämische Kontrolle (<i>hier: Alle Studien nur im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen</i>), kardiovaskuläre Ereignisse, Körpergewicht, Mortalität • • Ergebnisse: • <u>Glyburid vs. ein anderes Sekretagogum /Sulfonylharnstoffe:</u> Glyburid zeigte ein stat. signifikant erhöhtes Risiko mind. ein 52%ig hypoglykämisches Ereignis zu erfahren im Vergleich zu einem anderen Sekretagogum (RR: 1.52; 95%KI: 1.21, 1.92) und ein 83%ig erhöhtes Risiko gegenüber anderen Sulfonylharnstoffen (RR: 1.83; 95%KI: 1.35-2.49). Die Ergebnisse zeigten eine 80%ige höhere Hypoglykämierate, im Vergleich zu einem anderen Sekretagogum (RR: 1.80; 95%KI: 1.06-3.09; I²= 76.8). Glyburid vs. andere Sulfonylharnstoffe zeigten eine 44%ig höhere Hypoglykämierate (RR: 1.44; 95%KI: 1.13-1.85). Es wurde kein signifikantes Ergebnis zu den anderen Endpunkten gefunden, wenn Glyburid gegen ein anderes Sekretagogum getestet wurde. • <u>Glyburid vs. Insulin:</u> Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich dem Hypoglykämierisiko; Insulin verbunden mit Gewichtszunahme (2.28 kg). <ul style="list-style-type: none"> • • • <u>Kommentar der Autoren:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleiche ausschließlich mit Glyburid. • Teils große Variabilität zwischen den Studien hinsichtlich 'lost to follow up' (0-37%). • Methode der Randomisierung und Rekrutierung selten in den Studien beschrieben. • Kurze Nachbeobachtungszeit in den meisten Studien.
<p>van Avendonk et al. (2009) Insulintherapie mit/vs. andere orale Antidiabetika</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2000 und 2008 nach einer Insulintherapie mit oder ohne einer Kombinationstherapie mit anderen oralen Antidiabetika (<i>Hinweis: keine Metaanalyse zu den identifizierten Studien</i>) <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden 78 RCTs identifiziert. • • <u>Endpunkte:</u> Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert), Nebenwirkungen • • Ergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> • Kombinationstherapie Insulin plus Metformin und/oder Sulfonylharnstoff zeigt einen Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und gleichzeitig geringerer Gewichtszunahme, Insulin Bedarf und Hypoglykämien wenn gegen Insulin Monotherapie verglichen wird. • Langwirksame Insulin Analoga in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika sind mit gleichwertiger glykämischen Kontrolle und weniger hypoglykämischen Ereignissen verbunden, wenn verglichen wird mit NHP Insulin. • Es wurde eine bessere glykämische Kontrolle mit einer Premix Insulin Therapie erzielt, wenn verglichen wird gegen langwirksa-

	<p>me Insuline (einmal täglich), bei jedoch gleichzeitig erhöhtem Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen unter Premix Insulin Therapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • • <u>Kommentar der Autoren:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine der Studien testete auf Langzeiteffekte wie z.B. mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen. • Lebensqualität wurde in kaum einer Studie als Endpunkt berichtet.
<p>Mukai et al. (2007)</p> <p>Sulfonylharnstoff vs. Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff plus Biguanid-Derivat oder Alpha-Glukosidase Inhibitor oder Thiazolidindion</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Metaanalyse basierend auf einer systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 1966 und 2004 • • <u>Vergleich:</u> Sulfonylharnstoff-Monotherapie vs. <ol style="list-style-type: none"> 1.) Sulfonylharnstoff plus Metformin (N=3 Studien) 2.) Sulfonylharnstoff plus Alpha-Glukosidase Inhibitoren (Acarbose, Miglitol; N= 5 Studien) 3.) Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindione (Rosiglitazon, Pioglitazon; N= 5 Studien) • • <u>Endpunkte:</u> HbA1c (primär) und Gesamtcholesterin, Triglyzeride, HDL-C, LDL-C, Gewicht (sekundär), Nebenwirkungen (Hypoglykämierate, Durchfall, Ödeme, Leberschäden) • • Ergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> • <u>HbA1c:</u> Die Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff plus den anderen Vergleichstherapien zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der Sulfonylharnstoff-Monotherapie ($p < 0.00001$). • • <u>Körpergewicht:</u> Die Sulfonylharnstoff-Monotherapie zeigte ein stat. signifikante Gewichtsabnahme gegenüber einer Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff plus Metformin und Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion ($p = 0.01$; $p < 0.00001$). • • <u>Gesamtcholesterin:</u> Keine stat. signifikanten Ergebnisse bzw. ausreichenden Daten. • • <u>Triglyzeride:</u> Die Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion zeigte eine stat. signifikante Reduktion gegenüber einer Sulfonylharnstoff Monotherapie. Gegenüber den anderen Kombinationstherapien konnte aufgrund unzureichender Datenlage nicht getestet werden. • • <u>HDL-C & LDL-C:</u> Die Sulfonylharnstoff-Monotherapie zeigte eine stat. signifikante Abnahme hinsichtlich des HDL-C gegenüber der Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion

	<p>(p=0.00001). Zu LDL-C wurden keine stat. signifikanten Ergebnisse identifiziert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • • Durchfall: Stat. signifikant mehr Durchfälle unter Sulfonylharnstoff plus Alpha-Glukosidase Inhibitoren gegenüber einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie (p= 0.01). • • Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypoglykämien: Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion gegenüber Sulfonylharnstoff Monotherapie (p= 0.00001). ○ Ödeme: Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Sulfonylharnstoff plus Thiazolidindion gegenüber Sulfonylharnstoff-Monotherapie (p= 0.00001).
<p>Karasik et al. (2008)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2005-2007 (sowohl Phase II als auch Phase III Studien) • • <u>Ergebnisse (Studienergebnisse einzeln wiedergegeben):</u> • Studien zu Monotherapie, Initial- Kombinationstherapie und Add-on Therapie zeigen, dass Sitagliptin einen vorteilhaften Effekt auf die glykämische Kontrolle (nüchtern und postprandial), bei gleichzeitig vergleichbarem Nebenwirkungsprofil verglichen zu Placebo hat. Sitagliptin zeigt ein geringeres Risiko auf Hypoglykämien oder gastrointestinale Ereignisse, bei einem neutralem Effekt auf das Körpergewicht (zusätzlich positive Effekte auf den Surrogatendpunkt: β-Zellenfunktion).
<p>Johnson et al. (2009)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Systematische Literaturrecherche zwischen 2005 bis 2007 nach Studien zu Vildagliptin • Es wurden neun (doppel-blinde, multizentrische, parallel-Gruppen) RCTs eingeschlossen (2 Studien waren dose-finding-Studien und 5 Studien waren Kombinationstherapie-Studien). • • <u>Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes (Ausgangswert vs. Wert am Ende der Studie) • • <u>Ergebnisse:</u> Vildagliptin zeigte stat. signifikante Reduktionen des HbA1c-Wertes im Vergleich zu Placebo, wenn es als Monotherapie oder (N= 2500; 0.6-1%) in Kombination mit anderen Glukose senkenden Substanzen eingesetzt wird (durchschnittliche Reduktion: 0.7%; N= 2119). Es gelingt Vildagliptin nicht eine Nichtunterlegenheit nachzuweisen, wenn verglichen wird mit Metformin oder Rosiglitazon. Unter Sitagliptin traten vermehrt Ödeme und Harnwegsinfektionen auf. • • <u>Kommentar der Autoren:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in den Dosierungen . • In den meisten Studien kurze Studiendauer (24- Wochen). • Studienqualität zeigt teilweise Mängel (z.B.: keine Beschreibung der Randomisierung). •

<p>Frederich et al. (2010)</p>	<p>Systematische Bewertung der 8 RCTs zu Saxagliptin (Phase II und III Studien) mit N= 4607 Patienten (Saxagliptin N= 3356; Vergleichstherapie N= 1251 (Placebo N= 656; Metformin N= 328; auftitriertes Glyburid N= 267)</p> <p><u>Endpunkt:</u> Risiko auf kardiovaskuläre Ereignisse ('experienced' vs. 'investigator reported')</p> <p><u>Ergebnisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>'Experienced'</u>: Es wurden weniger (nicht stat. signifikant; RR: 0.59; 95%KI: 0.35-1.00) kardiovaskuläre Ereignisse (Krankenhauseinweisung und Todesfälle) unter Saxagliptin berichtet [(Saxagliptin (N= 3356): 38/61 (1.1%) vs. Vergleichstherapien (N= 1251): 23/61 (1.8%)]. • <u>'Investor reported'</u>: Unter Saxagliptin stat. signifikant seltener (kombiniert: kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) (Saxagliptin (N= 3356): 23/41 (0.7%) vs. Vergleichstherapien (N= 1251): 18/41 (1.8%); Cox RR: 0.44; 95%KI: 0.24-0.82). <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Verblindete retrospektive 'bestätigte Ereignisse'</u>: Kombinationsendpunkt (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) stat. signifikant geringer unter Saxagliptin gegenüber den Vergleichstherapien [(Saxagliptin: 22/40 (0.7%) vs. Vergleichstherapien: 18 /40 (1.8%); Cox RR: 0.42; 95%KI: 0.23-0.80)].
<p>Boussageon et al. (2012)</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p><u>Vergleich:</u> Metformin vs. Diät allein, vs. Placebo, vs. Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Myokardinfarkte, Schlaganfälle, kongestives Herzversagen, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovaskuläre Komplikationen <p><u>Ergebnisse (basierend auf 13 Studien mit N= 13,110 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein:</u> 9.560 Patienten bekamen Metformin; 3.550 Patienten bekamen eine konventionelle Behandlung oder Placebo. • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter einer Metformintherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität • Hinsichtlich der sekundären Endpunkte, zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin. • <u>Hinweis:</u> Für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität lag eine stat. signifikante Heterogenität vor, wenn die UKPDS Studien eingeschlossen wurden ($I^2 = 41\%$ und 59%). Nach Ausschluss dieser Studie zeigte sich auch weiterhin keine Signifikanz. <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenige Studien in der Metaanalyse

	<ul style="list-style-type: none"> • Allgemein wenige Ereignisse
Deacon et al. (2012)	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p><u>Vergleich:</u> GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren als Add-on zu einer Metformintherapie (Studiendauer: 16-30 Wochen)</p> <p><u>Endpunkte:</u> HbA1c; Gewicht, Nebenwirkungen</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 21 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein:</u> 7 Studien mit kurzwirksamen GLP-1 Agonisten; 7 Studien mit langwirksamen GLP-1 Agonisten; 14 Studien mit DPP-4 Inhibitoren • In allen Studien zeigte sich eine Reduktion hinsichtlich des HbA1c-Wertes. Diese Reduktion war stat. signifikant größer unter einer Therapie mit langwirksamen GLP-1 Agonisten, im Vergleich zu den anderen beiden Behandlungsgruppen (beide <0.001). • Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Exenatide BID und DPP-4 Inhibitoren. • Der Nüchtern-Glukose-Wert reduzierte sich stat. signifikant mehr in allen Studiengruppen bei denen eine Therapie mit Liraglutid oder Exenatide gegeben wurde, wenn verglichen wurde mit einer Exenatide BID oder DPP-4 Inhibitor-Gabe (beide <0.001). • Hinsichtlich des Körpergewichtes, zeigte sich eine vergleichbare Reduktion unter den beiden GLP-1 Agonisten Behandlungsgruppen; bei gleichzeitig keiner Gewichtszunahme unter einer DPP4-Gabe. • Nebenwirkungen traten, bis auf vermehrte Ereignisse von Übelkeit und Erbrechen unter GLP-1 Agonisten, selten auf. <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine detaillierte Evaluation der Nebenwirkungen, da diese nicht standardisiert in den Studien erfasst wurden. • Keine einheitliche Erhebung und daher unzureichende Information zu anderen Endpunkten wie: Blutdruck, Lipidwerte etc.
Goossen et al. (2012)	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p><u>Vergleich:</u> DPP-4 Inhibitoren vs. Placebo, vs. Gliptin, vs. anderes Antidiabetikum</p> <p><u>Endpunkte:</u> Hypoglykämien, Nebenwirkungen</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 67 RCTs; davon 4 Studien zu Alogliptin, 8 Studien zu Linagliptin, 8 Studien zu Saxagliptin, 20 Studien zu Sitagliptin und 27 Studien zu Vildagliptin):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Infektionen unter einer Gliptintherapie im Vergleich zu Placebo bzw. einem anderen Antidiabetikum.

	<ul style="list-style-type: none"> • Asthenie (RR 1.57; 1.09, 2.27) und kardio- (RR 1.37; 1.00, 1.89) -bzw. vaskuläre Erkrankungen (RR 1.74; 1.05, 2.86) traten vermehrt unter DPP-4 Inhibitoren auf, im Vergleich zu Linagliptin. • Kein erhöhtes Risiko unter DPP-4 Inhibitoren hinsichtlich Hypoglykämien, wenn verglichen wird gegen Placebo bzw. stat. signifikant geringeres Risiko unter DPP-4 Inhibitoren gegenüber Sulfonylharnstoffen (RR: 0.20; 0.17-0.24). Das Risiko auf eine Hypoglykämie unter DPP-4 Inhibitoren war insgesamt niedrig, 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). <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden publizierte, gepoolte Daten genutzt. • Allgemein wenige Ereignisse in den Studien. • Nebenwirkungen wurden anhand des Organsystems klassifiziert (nicht individuell).
<p>Hemmingsen et al. (2012)</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p><u>Vergleich:</u> Metformin und Insulin vs. Insulin alleine (mit oder ohne Placebo)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Makrovaskuläre und mikrovaskuläre Erkrankungen gemessen als Kombinationsendpunkt und als Einzelendpunkte (nicht tödliche Myokardinfarkte, nicht tödliche Schlaganfälle, abdominale Aorta Aneurysmen, Amputation der unteren Extremitäten, kardielle 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 <p><u>Ergebnisse (basierend auf 23 Studien mit N= 2117 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin und Insulin vs. Insulin alleine hinsichtlich der Gesamtmortalität oder kardiovaskulären Mortalität. • Es zeigten sich stat. signifikant mehr schwere Hypoglykämien unter einer Metformin und Insulin Therapie, wenn verglichen wird gegen Insulin alleine (2.83; 1.17-6.86). • Eine Kombination aus Metformin und Insulin führte zu einer stat. signifikanten Reduktion des HbA1c Wertes (-0.60%, 95% KI: -0.89; -0.31, p<0.001), Gewichtszunahme (-1.27, 95% KI: -2.07; -0.47, p=0.002) und einer Insulin Dosisreduktion (18.65 U/Tag, 95% KI: -22.70; -14.60, P<0.001), wenn verglichen wurde gegen Insulin alleine; bei jedoch hoher Heterogenität zwischen den Studien.

	<p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungspotential. • Hohe Heterogenität zwischen den Studien. • Wenige Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten. • Studien teilweise von kurzer Dauer. • Metabolische Wirksamkeit meist der primäre Endpunkt in den Studien.
<p>Karagiannis et al. (2012)</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p><u>Vergleich:</u> DPP-4 Inhibitoren vs. Metformin-Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c- Wertes • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von <7% erreichen; Körpergewicht, Abbruchrate aufgrund jeglichen Nebenwirkungen; Auftreten von ernsten Nebenwirkungen; Gesamt mortalität, Hypoglykämien, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen, obere Atemwegsinfektionen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle <p><u>Ergebnisse (basierend auf 19 Studien mit N= 7136 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>HbA1c:</u> Verglichen mit Metformin als Monotherapie, zeigte sich einer stat. signifikant geringere Abnahme des HbA1c-Wertes (WMD:0.20, 95% KI; 0.08- 0.32) und des Körpergewichtes (1.5, 0.9 - 2.11) unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie. • Als Zweitlinientherapie, zeigte sich eine Unterlegenheit der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den GLP-1 Agonisten (0.49, 0.31-0.67) und eine Vergleichbarkeit gegenüber Pioglitazon (0.09, -0.07 - 0.24) Es zeigten sich keine Vorteile der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den Sulfonylharnstoffen hinsichtlich dem Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7%; jedoch im Bezug auf das Körpergewicht sowohl gegenüber Sulfonylharnstoffen (WMD: -1.92, -2.34; -1.49) als auch Pioglitazon (-2.96, -4.13; -1.78), nicht aber gegenüber GLP-1 Agonisten (1.56, 0.94 - 2.18). • Allgemein traten nur wenige Hypoglykämien in den Behandlungsgruppen auf. In den meisten Studien zeigte sich eine höhere Hypoglykämierate, wenn kombiniert wurde mit Sulfonylharnstoffen. • Das Auftreten von ernsten Nebenwirkungen war niedriger unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie, wenn verglichen wurde mit Pioglitazon. • Das Auftreten von Übelkeit, Durchfällen und Erbrechen war höher unter einer Metformin oder GLP-1 Agonist Therapie, wenn verglichen wurde gegen DPP-4 Inhibitoren. • Keine Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Risikos auf Nasopharyngitis, obere Atemwegsinfektionen, oder Harnwegsinfektionen.

	<p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine separaten Analysen zu den jeweiligen DPP-4 Inhibitoren. • Variabilität des Verzerrungspotentials der Studien. • Keine Sensitivitätsanalysen bzw. Metaregression um den Einfluss der Ausgangscharakteristiken zu untersuchen.
<p>Singh-Franco et al. (2012)</p> <p><i>Siehe auch: Neumiller 2012</i></p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p><u>Vergleich:</u> Linagliptin-Monotherapie oder in Kombination vs. Placebo oder andere hypoglykämische AM (+Placebo)</p> <p><u>Endpunkte:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes, FPG, Meal Tolerance Test (MTT)-Parameter, Biomarker, Gewicht, Nebenwirkungen, Studienabbrüche, Hypoglykämien</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 9 Studien mit N= 4246 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn Linagliptin als Monotherapie oder in Kombination gegeben wurde, zeigte sich eine stat. signifikante Reduktion des HbA1c-Wertes (-0.63%; p=<0.00001); und des FPG (-1.01 mmol/l; p=<0.0001); nicht aber wenn eine Monotherapie mit Linagliptin gegenüber einer Monotherapie mit Metformin getestet wurde. • Der Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von ≤7% erreichten war stat. signifikant höher unter einer Therapie mit Linagliptin (1.93; 95%KI: 1.57-2.37). • Es zeigte sich eine kleine aber stat. signifikante Gewichtszunahme unter einer Therapie mit Linagliptin (0.36 kg; p= 0.006). • Studienabbrüche aufgrund von mangelnder Wirksamkeit traten stat. signifikant seltener unter einer Therapie mit Linagliptin auf, wenn verglichen wurde gegen Placebo (RR: 0.29; p<0.0001). Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen, waren nicht stat. signifikant unterschiedlich zwischen Linagliptin und Placebo. • Patienten die eine Therapie mit Linagliptin bekamen, zeigten ein niedrigeres Risiko auf eine Hypoglykämie, wenn gegen Placebo verglichen wurde, bei jedoch gleichzeitig hoher Heterogenität zwischen den Studien (I²= 75%). • Es zeigten sich vergleichbare Anteile anderer Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Linagliptin gegenüber Placebo (obere Atemwegsinfektionen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Bluthochdruck und Rückenschmerzen). <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilweise hohes Verzerrungspotential in den Studien • Drei Gutachter haben die Daten unabhängig extrahiert und einen Mittelwert berechnet, der für die Analyse genutzt wurde → Möglichkeit auf eine nicht korrekte Schätzung. • Übertragbarkeit der Ergebnisse (38,7% Asiaten; Patienten mit bestimmten medizinischen Zuständen ausgeschlossen) • In den meisten Analysen kleiner Stichprobenumfang (<500) pro Gruppe

	<ul style="list-style-type: none"> • Publikationsbias hinsichtlich Hypoglykämien, HbA1c $\leq 7\%$, Studienabbrüche aufgrund mangelnder Wirksamkeit • 4 Studien wiesen fehlende Daten auf • Manche Studien adjustierten für Ausgangs HbA1c Wert, manche Studien nicht.
Scheen (2012)	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p><u>Vergleich:</u> DPP-4 Inhibitoren vs. andere aktive Glukose-senkenden Komparatoren (kein Placebo)</p> <p><u>Endpunkte:</u> HbA1c, FGP und postprandiale Glukose-Level, Hypoglykämien, Gewicht, Verträglichkeit</p> <p><u>Ergebnisse (keine gepoolten Daten; Ergebnisse deskriptiv):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gliptine als Monotherapie:</u> Gliptine zeigen gegenüber Metformin eine stat. signifikant bessere gastrointestinale Verträglichkeit, bei gleichzeitig jedoch größerer Reduktion des HbA1c-Wertes und Gewicht unter Metformin. • <u>Gliptine in Kombination mit Metformin:</u> Verglichen mit Sulfonylharnstoffen, zeigt sich unter einer Kombinationstherapie aus Metformin und Gliptinen eine vergleichbare Reduktion des HbA1c-Wertes und der Erreichung eines HbA1c $< 7\%$, bei jedoch einer geringeren Inzidenz an Hypoglykämien. Eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen ist mit einer Gewichtszunahme assoziiert, während unter einer Gliptintherapie entweder keine Gewichtszunahme oder eine Abnahme verzeichnet wurde. • <u>Gliptine in Kombination mit Sulfonylharnstoffen:</u> Eine Kombination aus Sulfonylharnstoffen und Gliptinen zeigt einen stat. signifikanten Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und der β-Zellenfunktion. Es wird ein Hinweis auf ein mögliches Auftreten an Hypoglykämien unter dieser Kombination gegeben. Es wird angeraten, bei Patienten mit moderat erhöhtem HbA1c-Wert, die eine Sulfonylharnstoff Monotherapie erhielten, die Dosierung bei einer Kombination mit Gliptinen zu reduzieren. • <u>Gliptine als orale Dreifachkombinationstherapie:</u> Eine Dreifachkombinationstherapie mit Gliptinen, zusätzlich zu einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoffen, zeigt stat. signifikante Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und β-Zellenfunktion. • <u>Gliptine in Kombination mit Insulin:</u> Eine Kombination aus Gliptinen und einer Insulintherapie zeigt Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle; ohne das Hypoglykämierisiko bzw. das Gewicht zu erhöhen. • <u>DPP-4 Inhibitoren vs. GLP-1 Agonisten (H-2-H Studien):</u> Unter GLP-1 Agonisten zeigen sich größere Vorteile hinsichtlich des HbA1c-Wertes; bei jedoch mehr Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, wenn verglichen wird gegen DPP-4 Inhibitoren. GLP-1 Agonisten führen zu einer Gewichtsabnahme, wohingegen DPP4 Inhibitoren Gewichtsneutral sind. • <u>Gliptine untereinander (H-2-Studien):</u> Kaum direkt vergleichende Stu-

	<p>dien zur Wirksamkeit der verschiedenen Gliptine untereinander. Aus indirekten Vergleichen zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit aller Gliptine hinsichtlich einer Reduktion des HbA1c-Wertes, dem Sicherheitsprofil (kein Risiko auf schwere Hypoglykämien) und der Verträglichkeit.</p>
<p>Aroda et al. (2012)</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2</p> <p><u>Vergleich:</u> Wirksamkeit von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren (zum Ausgangswert)</p> <p><u>Endpunkte:</u> HbA1c, FPG, Gewicht</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 80 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein:</u> Durchschnittliche Ausgangs-HbA1c-Werte variierten zwischen 7.4% - 10.3% (GLP-1 Agonisten Studien) und 7.2% - 9.3% (DPP-4 Inhibitor Studien). In den meisten Studien (76%; 61/80 Studien) wurden orale glukosesenkende AM-Therapien in Kombination mit GLP-1 Agonisten oder DPP-4 Inhibitoren gegeben. • Unter der höchsten Erhaltungstherapie-Dosierung von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren zeigten sich in beiden Behandlungsgruppen vorteilhafte Veränderungen hinsichtlich des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zwischen -1.1% bis -1.6% (GLP-1 Agonisten) und -0.6% bis -1.1% (DPP-4 Inhibitoren). • Es zeigten sich durchschnittlich größere Reduktion des FPG unter Exenatide (einmal wöchentlich) oder Liraglutid (einmal täglich), als unter Exenatide (zweimal täglich) und DPP-4 Inhibitoren; mit der Ausnahme von Vildagliptin. • Die durchschnittliche Gewichtsabnahme mit GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren lagen bei >-2.0 (GLP-1 Agonisten) und -0.2 bis -0.6 kg (DPP-4 Inhibitoren). <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Adjustierung für Placebo/ andere nicht AM-bezogene Verbesserungen in HbA1c, FPG oder Gewicht. • Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien.
<p>Leitlinien</p>	
<p>Deutsche Leitlinie (2004): Diabetes mellitus Typ 2 (AWMF)</p> <p><u>Hinweis: Ungültig; aktuelle Version wird erwartet</u></p>	<p><u>Orale Antidiabetika:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Metformin:</u> Die Wirksamkeit von Metformin hinsichtlich Stoffwechseleinstellung und Risikoreduktion klinischer Endpunkte (Letalität, Schlaganfall, tödlicher Myokardinfarkt) ist für den Typ 2 Diabetes mellitus mit Adipositas belegt. Daher und aufgrund fehlender Gewichtsanstiege und Hypoglykämien ist <u>Metformin für den adipösen Typ 2 Diabetes mellitus Medikament der 1.Wahl</u> (↑/↑↑) • <u>Glibenclamid:</u> Der Nutzen einer Sulfonylharnstoff-Therapie (SH)

für den Patienten (Mikroangiopathie, alle diabetesbezogenen „Endpunkte“, plötzlicher Tod) **konnte in der UKPDS am Beispiel Glibenclamid nachgewiesen werden (↑/↑↑)**

- Langwirkende Präparate können für die Compliance vorteilhaft sein, besitzen aber ein **erhöhtes Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme.**
- **SH erscheinen für die Therapie übergewichtiger Typ 2 Patienten als Langzeitmonotherapie ungeeignet.**
- Die Wirksamkeit der SH lässt im Behandlungsverlauf nach.
- **Bei Kombination von Glibenclamid und Metformin gibt es Hinweise auf negative Auswirkungen auf die Mortalität.**

→**Sonstige Sulfonylharnstoffe: Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen für Glibornurid, Gliclazid, Glimepirid, Gliquidon nicht vor.**

- **Alpha-Glukosidasehemmer (Acarbose, Miglitol):**

- **Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor (↑).**
- Für die **Wirkung der Acarbose ist nur die Senkung von Blutglukose und HbA1c ausreichend belegt (↑↑).** Bei **Monotherapie existiert kein Risiko für Hypoglykämien und / oder Gewichtszunahme.**
- **Gastrointestinale Nebenwirkungen sind häufig**
→Acarbose kann gegeben werden, wenn die Stoffwechseleinstellung, besonders die postprandialen Blutglukosespiegel durch Diät allein oder in Verbindung mit Metformin, SU/ Gliniden oder Insulin nicht erreicht werden. Über Miglitol liegen weniger umfangreiche Erfahrungen vor.

- **[Glitazone (Thiazolidindione), Rosiglitazon, Pioqlitazon]**

- **Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor (← →).**
- **Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer Senkung der prä- und postprandialen Blutglukose- Spiegel sowie zu einer signifikanten Senkung des HbA1c (↑).** Bei der **Kombination von Glitazonen mit SH oder Metformin kommt es zu synergistischen Effekten mit stärkerer Absenkung von Blutglukose und HbA1c als unter Monotherapie.**
 - **Wegen möglichen hepatotoxischen Effekten regelmäßige Leberenzymkontrollen empfohlen.**
 - **Endgültige Aussagen zum therapeutischen Stellenwert von Glitazonen können erst dann getroffen werden, wenn weitere klinische Ergebnisse vorliegen und ihre Unbedenklichkeit durch Langzeiterfahrungen an größeren Patientenzahlen nachgewiesen wurde.]**

- **Glinide (Repaglinid, Nateglinid):**

- **Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor (← →).** Die Wirkung auf die Surrogatparameter Blutglukose und HbA1c ist **ausreichend belegt (↑).** Wirkung und Nebenwirkungen der

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

	<p><u>Glucagon Like Peptide (GLP)-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI \geq 30 kg/m²) die bereits eine Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung bekommen. GLP-1 Agonisten werden normalerweise als Drittlinientherapie gegeben, bei Patienten bei denen eine Zweifachkombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung geführt hat (Empfehlungsgrad A). • Liraglutid kann als Drittlinientherapie nach unzureichender Blutzuckersenkung unter Metformin und Thiazolidindione gegeben werden, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI \geq 30 kg/m²) zu erzielen (Empfehlungsgrad A). <p><u>Insulin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Gabe von oralem Metformin und Sulfonylharnstoffe sollte fortgeführt werden, wenn eine Insulintherapie angezeigt ist (Ziel: Verbesserung/Beibehaltung glykämische Kontrolle) (Empfehlungsgrad A). • Einmal tägliches NPH Insulin zur Nacht sollte gegeben werden, wenn zusätzlich zu einer Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung gegeben wird. Die Gabe von Basal Insulin Analoga sollte in Betracht gezogen werden wenn Bedenken auf ein Hyoglykämie Risiko besteht (Empfehlungsgrad A). • Lösliches Insulin oder schnellwirksame Insulin Analoga können bei einer Intensivierung der Insulin Therapie gegeben werden, um die glykämische Kontrolle beizubehalten oder zu verbessern (Empfehlungsgrad A).
<p>NICE Guideline: Type 2 diabetes (Stand: 2009)</p>	<p>Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <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 als Zweitlinien-Option Sulfonylharnstoffe genannt. • <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. • <u>Acarbose:</u> Sollte gegeben werden, wenn Patienten nicht in der Lage sind andere glukosesenkenden Mittel einzunehmen. • <u>DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin):</u> Sollten als Zweitlinientherapie zu einer Metformin/Sulfonylharnstoff Erstlinientherapie

	<p>rapie gegeben werden, wenn der Patient ein signifikantes Risiko auf Hypoglykämien oder dessen Konsequenzen aufweist, oder eine Sulfonylharnstoff/Metformin Kontraindikation/Unverträglichkeit vorliegt. Sitagliptin* sollte als Drittlinienoption gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit einer Metformin (Erstlinientherapie) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinientherapie) erzielt wurde und eine Insulintherapie keine Option darstellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Thiazolidindione:</u> <i>Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet.</i> • <u>GLP-1 (Exenatide):</u> Sollte als Drittlinienoption gegeben werden, wenn eine Metformin (Erstlinien) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinien) Behandlung nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung führt. • <u>Insulintherapie:</u> Bei Start einer Insulintherapie soll mit Metformin (und Acarbose, wenn gegeben) und/oder Sulfonylharnstoffen (beenden bei Auftreten von Hypoglykämien) weiterbehandelt werden. <p>*Sitagliptin war zu dem Publikationszeitpunkt dieser Leitlinie das einzige in den UK zugelassene Gliptin.</p>
--	--

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

Relevante Primärstudien:

- **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) → Zitierte Studie im Cochrane Review von Saenz et al. (2009).**
 - N=4075 rekrutierte Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten, davon 1704 Patienten übergewichtig, wurden N=753 in die Studie eingeschlossen (mediane Dauer der Studie: 10.7 Jahre).
 - Vergleich:
 - Konventionelle Therapie (Diät; N= 411) vs. intensivierte Therapie (Metformin; N= 342).
 - Eine zweite Analyse verglich N= 342 Patienten unter Metformin mit N=951 übergewichtige Patienten die eine intensivierte Therapie mit Chlorparamid (N= 265); Glibenclamid (N=277) oder Insulin (N= 409) bekamen.
 - Zusätzliche Studie: Es wurden N= 537 (übergewichtige/nicht-übergewichtige) Patienten die mit Sulfonylharnstoffen bereits maximal ausbehandelt wurden und trotzdem eine FPG Progression zeigten, zu einer fortführenden Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (Monotherapie; N=269) oder einer Kombinationstherapie mit Metformin (N=268) randomisiert.
 - Ziel: FPG unter 6 mmol/L
 - Endpunkte: Primärer Endpunkt war jedes Diabetes bezogenes Ereignis, Diabetes bezogene Mortalität und Gesamtmortalität.
 - Hauptergebnisse:
 - Vergleich von konventioneller Therapie vs. 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. intensivierte 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. signifi-**

kant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität (96%; 95%KI: 2-275; p= 0.039).

- ➔ Kombinierte Analyse von Haupt- und Zusatzstudien zeigte, dass Patienten die zu einer Metformin-Gruppe zugeordnet wurden, ein **stat. signifikant niedrigeres Risiko aufwiesen eine Diabetes bezogene Komplikation zu erfahren** (Risikoreduktion: 19%; 95%KI: 2-33; p= 0.033).
- ➔ Epidemiologische Bewertung (bei 4416 Patienten) zu einer möglichen Assoziation zwischen Tod durch eine Diabetes bezogene Ursache und der Therapie, zeigte kein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität, wenn Patienten mit einer Sulfonylharnstoff plus Metformin Kombinationstherapie behandelt werden (Risikoreduktion: 5%; 95%KI: -33,32; p= 0.78).

• **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) → Zitierte Studie im Cochrane Review von Saenz et al (2009).**

- 3867 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2.
- Vergleich: Intensivierte Therapie mit Sulfonylharnstoffen (Chlorpropamid, Glibenclamid oder Glipizid) oder Insulin vs. einer konventionellen Therapie (Diät).
- Ziel: In der intensivierten Gruppe: FPG unter 6 mmol/L ; in der konventionellen Therapiegruppe: Bester erreichbarer FPG.
- (Aggregat-)Endpunkte:
 - Jede Diabetes bezogene Komplikation, Diabetes bezogene Mortalität und Gesamtmortalität
- Hauptergebnisse (nach 10 Jahren):
 - HbA1c- Wert: Eine **11 %ige Reduktion zugunsten der intensivierten Therapie** (Sulfonylharnstoffe oder Insulin) gegenüber der konventionellen Therapie (7.0% (6.2-8.2) vs. 7.9% (6.9-8.8)).
 - Jede Diabetes bezogene Komplikation: **Stat. signifikanter Vorteil der intensivierten Therapie** gegenüber der konventionellen Therapie (Risikoreduktion: 12%; 95%KI: 1-21; p= 0.029).
 - Vor allem **bestimmt du eine Abnahme der mikrovaskulären Folgen** (25%; 95%KI: 7-40; p=0.0099).
 - **Keine stat. signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität und Gesamtmortalität.**
 - **Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen Chlorpropamid, Glibenclamid oder Insulin, hinsichtlich der drei aggregierten Endpunkte.**
 - Hypoglykämische Ereignisse: Es traten **mehr hypoglykämische Ereignisse unter der konventionellen Therapie** auf (p<0.00001). Bedeutsame **hypoglykämische Ereignisse** pro Jahr traten mit **0.7% in der konventionellen Therapie** auf, gegenüber **1.0% unter Chlorpropamid, 1.4 % unter Glibenclamid und 1.8 % unter Insulin.**
 - Gewichtszunahme: **Stat. signifikant mehr Gewichtszunahme unter der intensivierten Therapie** (Ø: 2.9 kg; p< 0.001).
 - Patienten **unter Insulin** nahmen **mehr** an Gewicht zu (4.0 kg), **als Patienten unter Chlorparamid** (2.6 kg) bzw. unter **Glibenclamid** (1.7 kg).

- **Scheen et al. (2010): Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus.**
 - Phase III Studie: Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus (N= 801) die eine Metformin Behandlung bekamen, wurden zu einer Add-on Therapie mit Saxagliptin oder Sitagliptin randomisiert (Dauer: 18 Wochen).
- **Primärer Endpunkt: HbA1c Wert (Unterschied Ausgangswert- Wert nach 18 Wochen →Nichtunterlegenheitsstudie)**
 - Nicht Unterlegenheit erreicht wenn: Obere Grenze des zweiseitigen 95% KIs der HbA1c-Differenz zwischen den Vergleichstherapien < 0.3%.
- **Ergebnisse: Metformin plus Saxagliptin zeigte einen durchschnittlichen Unterschied des HbA1c-Wertes von -0.52 und Metformin plus Sitagliptin -0.62%. **Saxagliptin zeigte keine Unterlegenheit gegenüber Sitagliptin** (Differenz: 0.09% (95% KI: - 0.01 -0.20%). Die **Inzidenz von Nebenwirkungen war vergleichbar** zwischen den Gruppen. **Hypoglykämische Ereignisse (meistens mild), traten bei ca. 3 % der Patienten in beiden Therapien auf.** Das **Körpergewicht reduzierte ich bei beiden Gruppen um durchschnittlich 0.4 kg.****

Weitere gesichtete Quellen:

- **Siebenhofer et al. (2009): Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus (Cochrane Review)**
 - In total 8274 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ1 oder Typ 2 in 49 RCTs eingeschlossen. Die meisten RCTs waren von schlechter methodologischer Qualität (interne Studienbewertung durch die Autoren) bei teils hoher Heterogenität aufgrund unterschiedlichen Studiendesigns.
 - Dauer der Intervention: \geq 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 (\emptyset -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 (\emptyset -Differenz:0.84;95%KI: 0.75, 0.95; p= 0.0048) und nächtlichen Hypoglykämien (\emptyset -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- (\emptyset -Differenz: 0.82; 95%KI: 0.74, 0.90; p= 0.000027) und nächtlichen Hypoglykämien (\emptyset -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 β -Zellenfunktion, die Insulin Resistenz, und der glykämischen Kontrolle. Metformin war mit einem Gewichtsverlust assoziiert, Sitagliptin zeigte einen neutralen Effekt auf das Körpergewicht.
 - Ein 24 wöchige Studie mit N= 441 Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten die unzureichend mit einer Glimepirid Monotherapie oder einer Kombinationstherapie mit Metformin behandelt wurden, zeigte sich unter Sitagliptin ein vorteilhafter Effekt auf die glykämische Kontrolle und die β -Zellenfunktion. Sitagliptin führte zu einem leichten Anstieg des Körpergewichtes und der Rate an Hypoglykämie (*Hinweis hier: Grund für Anstiege durch Sulfonylharnstoff*). Dieselben Ergebnisse zeigte eine zusätzliche Studie (52-Wochen, N= 1172, Patienten unter unzureichender Metformin Monotherapie), mit dem Sulfonylharnstoff „Glipizid“.
 - Sitagliptin als Add-on zu Pioglitazon wurde in einer 24-wöchigen Studie mit N= 175 Patienten getestet. Dabei zeigte die Kombinationstherapie eine Reduktion des HbA1c-Wertes von 0.70% (Range: 7.82% - 7.17%). In der Kombinationstherapie erreichten 45.4% der Patienten einen HbA1c-Wert von <7%, verglichen mit 23% in der Pioglitazon Gruppe. Die Kombination Sitagliptin und Rosiglitazon wurde nicht in Studien untersucht.
 - Erhöhte Inzidenz von Entzündungen im Nasenrachenraum, Rückenschmerzen, Arthrose und Schmerzen in den Extremitäten unter Sitagliptin, wenn verglichen wird gegen Placebo.
-
- Vildagliptin:
 - In einer 52-wöchigen Studie, zeigten Vildagliptin und Metformin eine HbA1c-Wert Reduktion von 1% (P< 0.001) bzw. 1.4% (\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 Suchstrategie zu „Diabetes Mellitus Typ 2“:

Recherchestrategie zu Diabetes (Updaterecherche)

Cochrane Library am 27.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Diabetes Mellitus, Type 2 explode all trees with qualifier: DT	3377
#2	MeSH descriptor Diabetes Mellitus, Type 2 explode all trees	7191
#3	(diabetes):ti,ab,kw and (type 2):ti,ab,kw	10155
#4	(#1 OR #3)	10155
#5	(#2 OR #3)	10155
#6	MeSH descriptor Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors explode all trees	150
#7	MeSH descriptor Receptors, Glucagon explode all trees	15
#8	(Dipeptidyl*):ti,ab,kw or (gliptin*):ti,ab,kw or (DPP*):ti,ab,kw or (glucagon):ti,ab,kw	2796
#9	(#6 OR #7 OR #8)	2796
#10	(#5 AND #9)	698
#11	(#4 OR #10)	10155
#12	(#11), in 2012	27

Cochrane Reviews [19] | Other Reviews [0] | Trials [8] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [0] | Economic Evaluations [0] | Cochrane Groups [0]

3 Cochrane Reviews in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 27.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search "Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy"[Mesh]	16646
#4	Search type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract] AND diabetes[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract] AND mellitus[Title/Abstract] AND type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract] AND type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract]	69837
#5	Search treatment*[Title] OR therapy[Title] OR therapies[Title] OR therapeutic[Title]	1298595
#6	Search (#4) AND #5	6885
#7	Search (#3) OR #6	20433
#8	Search HTA[Title/Abstract]	1173
#9	Search technology assessment[Title/Abstract]	2868
#10	Search technology report[Title/Abstract]	13
#11	Search systematic review[Title/Abstract]	31825
#12	Search (meta-analysis[Title/Abstract]) OR meta-analyt*[Title/Abstract]	37680
#13	Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract]	39767
#14	Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract]	3414
#15	Search ((((((#8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14	67066
#16	Search (#7) AND #15	330
#19	Search (#3) OR #6 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report	811
#20	Search (#16) OR #19	863

#21	Search (#16) OR #19 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	57
#22	Search "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]	70774
#23	Search (#4) OR #22	102729
#24	Search (Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [MeSH Terms]) OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [Supplementary Concept]	1025
#25	Search (((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Gliptin*[Title/Abstract]) OR DPP 4 inhibitor*[Title/Abstract]) OR DPP IV inhibitor*[Title/Abstract]	945
#26	Search "glucagon-like peptide receptor" [Supplementary Concept]	833
#27	Search "Receptors, Glucagon/agonists"[Mesh]	293
#29	Search GLP-1[Title/Abstract]	3927
#30	Search glucagon[Title/Abstract] AND like[Title/Abstract] AND peptide[Title/Abstract]	5057
#31	Search (((((#24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #29) OR #30	6824
#32	Search (#23) AND #31	2661
#33	Search (#32) AND #15	56
#36	Search (#23) AND #31 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	128
#37	Search (#33) OR #36	135
#38	Search (#33) OR #36 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	29
#39	Search (#21) OR #38	68

#39 58 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 27.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search "Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy"[Mesh]	16646
#4	Search type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract] AND diabetes[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract] AND mellitus[Title/Abstract] AND type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract] OR diabetes[Title/Abstract] AND type[Title/Abstract] AND 2[Title/Abstract]	69837
#5	Search treatment*[Title] OR therapy[Title] OR therapies[Title] OR therapeutic[Title]	1298595
#6	Search (#4) AND #5	6885
#7	Search (#3) OR #6	20433
#8	Search HTA[Title/Abstract]	1173
#9	Search technology assessment[Title/Abstract]	2868
#10	Search technology report[Title/Abstract]	13
#11	Search systematic review[Title/Abstract]	31825
#12	Search (meta-analysis[Title/Abstract]) OR meta-analyt*[Title/Abstract]	37680
#13	Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract]	39767
#14	Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract]	3414
#15	Search ((((((#8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14	67066
#16	Search (#7) AND #15	330
#19	Search (#3) OR #6 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis;	811

	Technical Report	
#20	Search (#16) OR #19	863
#21	Search (#16) OR #19 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	57
#22	Search "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]	70774
#23	Search (#4) OR #22	102729
#24	Search (Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [MeSH Terms]) OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors [Supplementary Concept]	1025
#25	Search (((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Gliptin*[Title/Abstract]) OR DPP 4 inhibitor*[Title/Abstract]) OR DPP IV inhibitor*[Title/Abstract]	945
#26	Search "glucagon-like peptide receptor" [Supplementary Concept]	833
#27	Search "Receptors, Glucagon/agonists"[Mesh]	293
#29	Search GLP-1[Title/Abstract]	3927
#30	Search glucagon[Title/Abstract] AND like[Title/Abstract] AND peptide[Title/Abstract]	5057
#31	Search (((((#24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #29) OR #30	6824
#32	Search (#23) AND #31	2661
#33	Search (#32) AND #15	56
#36	Search (#23) AND #31 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	128
#37	Search (#33) OR #36	135
#38	Search (#33) OR #36 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2012/12/31	29
#39	Search (#21) OR #38	68
#40	Search (#7) OR #32	21592
#41	Search guideline*[Title]	42703
#42	Search (#40) AND #41	140
#44	Search (#7) OR #32 Filters: Guideline; Practice Guideline	50
#45	Search (#42) OR #44	171
#46	Search (#42) OR #44 Filters: Publication date from 2011/05/01 to 2012/12/31	20

#46 10 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip per Handsuche nach aktuellen Publikationen (ab Mai 2011) mit den Suchbegriffen „Diabetes“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 86 Quellen.

1st

Referenzliste:

2nd

Agency for Healthcare Research and Quality. Comparing Oral Medications for Adults With Type 2 Diabetes. Stand: Dezember 2007.

13. AHRQ, 2007 .

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2 (nicht mehr gültig). Berlin: AWMF, 2004 .

Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, Deyoung MB, Darsow T, Hoogwerf BJ. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. *Clin Ther* 2012; 34 (6): 1247-58.

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

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

Bolen S, Wilson L, Vassy J, Feldman L, Yeh J, Marinopoulos S, Wilson R, Cheng D, Wiley C, Selvin E, Malaka D, Akpala C, Brancati F, Bass E . Comparative Effectiveness and Safety of Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes [Internet]. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews 2007.

Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, Kassai B, Moreau A, Gueyffier F, Cornu C. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012; 9 (4): e1001204.

Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012.

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

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

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

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

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

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Linagliptin Vom 29. März 2012. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012 .

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungsein-

schränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vom 17. Juni 2010. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010 .

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

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

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

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

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

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

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

Goossen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012.

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

Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Horvath Karl, Jeitler Klaus, Berghold Andrea, Ebrahim Susanne H, Gratzer Thomas W, Plank Johannes, Kaiser Thomas, Pieber Thomas R, Siebenhofer Andrea Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus 2007; (2).

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011 .

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011 .

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

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

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

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

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-03 Version 1.1 Stand: 26.02.2009
74. Köln: Institut fuer Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009.

Johnson JT, Golden KL, Braceras R. An update of recent trials with vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes (Provisional abstract). J Pharm Technol 2009; 25 (4): 235-43.

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

Karasik A, Aschner P, Katzeff H, Davies MJ, Stein PP. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials. Curr Med Res Opin 2008; 24 (2): 489-96.

Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2008; 79 (2): 196-203.

Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Eur J Endocrinol 2009; 160 (6): 909-17.

Mukai J, Tada H, Watanabe Y, Miura M, Katsuyama S, Shoji T, Mohri K, Eto M, Suzuki T. Lipids behavior and adverse effects for oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes treated with sulfonylureas alone based on systematic review. Yakugaku Zasshi 2007; 127 (10): 1747-56.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. Stand: Juli 2011. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011 .

Neumiller JJ. Pharmacology, efficacy, and safety of linagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2012; 46 (3): 358-67.

Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 303 (14): 1410-8.

Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008; 31 (8): 1672-8.

Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (4): 753-68.

Richter B, Bandeira EE, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Richter Bernd, Bandeira-Echtler Elizabeth, Bergerhoff Karla, Lerch Christian Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2008 Issue 2 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 2008; (2).

Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD002966.

Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26 (7): 540-9.

Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab* 2012; 38 (2): 89-101.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. Stand März 2010 6. Edinburgh: SIGN, 2010 .

Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Siebenhofer Andrea, Plank Johannes, Berghold Andrea, Jeitler Klaus, Horvath Karl, Narath Markus, Gfrerer Robert, Pieber Thomas R Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus *Cochrane Database of Systemat* 2006; (2).

Singh-Franco D, McLaughlin-Middlekauff J, Elrod S, Harrington C. The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012.

UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group* 96. *Lancet* 1998; 352 (9131): 854-65.

UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with

type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 97. Lancet 1998; 352 (9131): 837-53.

van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence (Structured abstract). Diabetes Obesity and Metabolism 2009; 11 (5): 415-32.

Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van WC. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2005; 28 (1): 154-63.

Van de Laar FA, Lucassen Peter LBJ, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten Guy EHM, Van WC. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Van de Laar Floris A, Lucassen Peter LBJ, Akkermans Reinier P, Van de Lisdonk Eloy H, Rutten Guy EHM, Van Weel Chris Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2005 Issue 2 John Wiley & Son 2005; (2).

Wani JH, John-Kalarickal J, Fonseca VA. Dipeptidyl peptidase-4 as a new target of action for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Cardiol Clin 2008; 26 (4): 639-48.

Zietemann V, Schwarzer R. Bewertung des Mehrnutzens der Therapie mit Glitazonen im Vergleich zur Therapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus
94. Hall i T : Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment, 2006 .