Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

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

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

Sitagliptin/Metformin

Vom 15. Dezember 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3

2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3

3. Therapiekosten ... 19

4. Bürokratiekosten ... 24

5. Verfahrensablauf ... 24

6. Beschluss ... 26

7. Anhang ... 33

7.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger ... 33

B. Bewertungsverfahren ... 37

1. Bewertungsgrundlagen ... 37

2. Bewertungsentscheidung ... 37

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 37

2.2 Nutzenbewertung ... 37

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 37

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen ... 37

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 37

2.2.4 Therapiekosten ... 37

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 38

3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 39

4. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 45

5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 46

6. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 46

7. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 48
7.1 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GmbH 48
7.2 Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH 75
7.3 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH 90
7.4 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH 98
7.5 Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 102
7.6 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 110
7.7 Stellungnahme: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 119
7.8 Stellungnahme: Forschergruppe Diabetes e.V 141
D. Anlagen 151
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 151
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 179

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die zu bewertende Wirkstoffkombination erstmalig zum 27. März 2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss wurde eine Befristung bis zum 1. Oktober 2015 ausgesprochen und mit Beschluss vom 19. Februar 2015 auf den 1. Juli 2016 verlängert. Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Janumet®/Velmetia® am Tag des Fristablaufs erneut. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 1. Juli 2016 beim G-BA das abschließende Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden [1] wurde in der Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sitagliptin/Metformin (Janumet®/Velmetia®) gemäß Fachinformation

Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus:

Janumet®/Velmetia® ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.

Janumet®/Velmetia® ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.

Janumet®/Velmetia® ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferatoractivated Receptor gamma(PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPARγ-Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.[2]

Janumet®/Velmetia® ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

[1] Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

[2] Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt diese Wirkstoffkombination für die Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin nach § 35a SGB V.

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

a) Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

   Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

b) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken:

   Humaninsulin + Metformin

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

c) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken:

   Humaninsulin + Metformin

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

<u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u>

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO 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.

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

zu 1. Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloga) sind für die Mono- und die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Mono- wie für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, u.a. Acarbose, Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Glinide, SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) und Inkretinmimetika.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen vor, die ggf. nur einzelne der zuvor genannten Patientengruppen umfassen:

- Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt, für die Kombination mit Metformin ist der Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 16. Mai 2013 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt),
- Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt, für die Kombination mit oralen Antidiabetika gilt der Zusatznutzen als nicht belegt),
- Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Vildagliptin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Mai 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Vildagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 7. August 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Insulin degludec (Beschluss vom 16. Oktober 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Dezember 2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt),
- Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 5. Februar 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin, für andere Therapieregime ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Dulaglutid (Beschluss vom 16. Juli 2015: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Insulin (mit oder ohne oralem Antidiabetikum), ansonsten ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Insulin degludec/Liraglutid (Beschluss vom 15. Oktober 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Februar 2016 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Empagliflozin (Beschluss vom 1. September 2016: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Ri-

sikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln; Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung für die Kombination mit Metformin; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt),

- Empagliflozin/Metformin (Beschluss vom 1. September 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).

Es liegen weiterhin ein Verordnungsausschluss der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) und eine Verordnungseinschränkung der Glinide (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vor.
Aus diesem Grund werden diese Wirkstoffgruppen bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

zu 4. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl[3,4]. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[5]

Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen sind demnach nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als auch Sulfonylharnstoffe und Insulin als zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet anzusehen. Es kommen die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle. Für den Sulfonylharnstoff Glipizid besteht zurzeit in Deutschland keine Zulassung. In vielen anderen europäischen Ländern sowie in den Vereinigten Staaten wird Glipizid dagegen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Glipizid war bis 2007 auch in Deutschland zugelassen, die Zulassung ist gesetzlich erloschen, da seit 2005 kein entsprechendes Fertigarzneimittel mehr im deutschen Markt angeboten wurde. Der Wirkstoff Glipizid ist gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimepirid vom G-BA in einer aktuell-gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert. Aufgrund der fehlenden Zulassung und Marktverfügbarkeit entsprechender Fertigarzneimittel in Deutschland ist dieser zurzeit allerdings nicht besetzt. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unver-

[3] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131):854-865.
[4] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15):1577-1589.
[5] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.

träglich oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen liegen bislang nur für Empagliflozin Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren vor. Der Beschluss zum Zusatznutzen von Empagliflozin trat zum 1. September 2016 in Kraft. Mit diesem Wirkstoff steht für das vorliegende Anwendungsgebiet eine zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist und daher derzeit nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist. Für andere Wirkstoffe im Anwendungsgebiet fehlen Langzeitsicherheitsdaten, diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

a) Zweifachkombinationstherapie Sitagliptin/Metformin

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Dreifachkombinationstherapie Sitagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Dreifachkombinationstherapie Sitagliptin/Metformin + Insulin

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Patientengruppenübergreifende Aspekte

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin erstmalig zum 27. März 2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der zu diesem Verfahren vom G-BA getroffene Beschluss vom 1. Oktober 2013 wurde befristet. Die Befristungsgründe waren fehlende gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund des chronischen Verlaufes der Diabetes mellitus Erkrankung und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patienten sind diese Langzeitdaten jedoch erforderlich. Darüber hinaus sind seit Markteinführung von Sitagliptin Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden. Bereits zum Zeitpunkt des Erstbeschlusses zu Sitagliptin/Metformin lief eine Studie zur Erhebung von Langzeitdaten, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte für die relevanten Patientengruppen klären könnte.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sowohl Studien eingereicht, die bereits zur Erstbewertung vorlagen, als auch neue Daten inklusive der Langzeitstudie TECOS.

Die Studien, die bereits für den Erstbeschluss vorlagen, sind allein nicht geeignet, die Fragestellungen aus den Befristungsgründen hinreichend zu beantworten. Folglich lassen sich aus diesen Studien keine Aussagen zur Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Verfahren treffen.

Die eingereichten Daten der Studie TECOS, die etwa 14.500 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mindestens einer vaskulären Vorerkrankung[6] einschloss, sind ebenso nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin verwertbar. Etwa 80 % der eingeschlossenen Studienpopulation erhielt Metformin in Vorbehandlung, jedoch ist die genaue Anzahl der Patienten, die entsprechend der Zulassung für das Kombinationspräparat eine Metformin-Dosierung über 1 700 mg/Tag erhielten, aus den Angaben der Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Ein Heranziehen der Gesamtpopulation der Studie TECOS für die Ableitung des Zusatznutzens der Fixkombination Sitagliptin/ Metformin ist daher nicht gerechtfertigt. Obwohl der pharmazeutische Unternehmer für die beiden Studien P803 und P024 die Daten der relevanten Teilpopulation für Sitagliptin/ Metformin bereits mit der Dossiereinreichung vorlegte, fehlen im Dossier entsprechende Analysen für diese Teilpopulation der Studie TECOS und auch der Studie HARMONY 3. Stattdessen legte der pharmazeutische Unternehmer jeweils die Daten der Gesamtpopulation der Studien für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor. Aus den im Dossier vorgelegten Unterlagen lässt sich jedoch die für die Fixkombination relevante Patientengruppe (Patienten, die ausschließlich eine Metformindosis ≥ 1 700 mg erhielten) aus der Gesamtstudie nicht extrahieren.

In seiner schriftlichen Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer Daten der Teilpopulation der Studie TECOS nach, die laut Angaben des Unternehmers den Patienten entsprechen, die gemäß Zulassung mit der Fixkombination Sitagliptin/Meformin behandelt wurden. Um die Befristungsauflagen vom Erstbeschluss zu erfüllen, hätten die Daten der relevanten Teilpopulation für Sitagliptin/Metformin jedoch schon fristgemäß zur Dossiereinreichung vorliegen müssen. Die erst mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Unterlagen werden folglich nicht für die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin berücksichtigt.

Insgesamt liegen für Patienten aus der Studie TECOS, die einen entsprechend zulassungskonformen Einsatz der Fixkombination von Sitagliptin/Metformin erhielten, keine Daten vor. Die Studie kann somit für die Ableitung eines Zusatznutzens sowie für die Beantwortung der offenen Fragestellungen nicht herangezogen werden.

Nachfolgend werden die auswertbaren Daten ergänzend für die einzelnen Patientengruppen beschrieben:

a) Zweifachkombinationstherapie Sitagliptin/Metformin

Für Patienten, die mit einer Zweifachkombinationstherapie bestehend aus Sitagliptin/ Metformin behandelt werden, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

[6] Es musste mindestens einer der nachfolgend definierten, vaskulären Vorerkrankung vorliegen: Koronare Herzkrankheit, ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens der festen Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin hat der pharmazeutische Unternehmer die direkt vergleichenden Studien P803 und HARMONY 3 (vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid)) und P024 (vs. Glipizid plus Metformin) vorgelegt.

Da im Dossier für die Studien HARMONY 3 und TECOS keine auswertbaren Daten für den Anteil der Patienten vorliegen, die einen zulassungskonformen Einsatz der Fixkombination von Sitagliptin/Metformin erhielten, können diese Studien nicht zur Beantwortung der Fragestellungen des vorliegenden Verfahrens herangezogen werden. Folglich liegen für die Fixkombination nur die bereits zur Erstbewertung vorliegenden Ergebnisse der direkten vergleichenden Studien P803 und P024 vor. Diese sind jedoch nicht geeignet, die Fragestellungen der Befristung zu adressieren und können somit auch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Verfahren herangezogen werden.

Dessen unbenommen werden im Folgenden die Ergebnisse der Studien P803 und P024 ergänzend dargestellt, da Auswertungen entsprechend der Zulassung für die Sitagliptin/ Metformin Kombination vorliegen.

Studie P803

Bei der Studie P803 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Studie mit einer Laufzeit von 30 Wochen. In der Studie wurde bei Patienten, bei denen in einer vorangegangenen Metformin-Behandlung (mindestens 1500 mg/Tag) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %), Sitagliptin plus Metformin mit Glimepirid plus Metformin verglichen. 324 (62,8 %) Patienten der 516 Patienten im Interventionsarm (Sitagliptin plus Metformin) sowie 333 (64,3 %) der Patienten im Kontrollarm (Glimepirid plus Metformin) erhielten im Verlauf der Studie eine tägliche Metformin-Dosis ≥ 1 700 mg und entsprechen daher der Zielpopulation.

Die Metformindosis wurde während der gesamten Studiendauer entsprechend der jeweils vorangegangenen Metformin-Behandlung fortgeführt. Die Behandlung mit Sitagliptin erfolgte in einer stabilen Dosierung von 100 mg/Tag, während die Glimepirid-Dosis in den ersten 18 Wochen der Studie von 1 mg/Tag auf maximal 6 mg/Tag auftitriert werden konnte. Als Ziel wurde ein HbA1c-Wert von 6,5 % angestrebt. Nur bei den Patienten im Glimepirid-Vergleichsarm wurde demnach eine zielwertorientierte intensive blutzuckersenkende Therapie verfolgt (HbA1c-Wert ≤ 6,5 %). Das Vorgehen in Studie P803, Sitagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. anhand eines Zielwertes aufzudosieren, entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Sitagliptin und Glimepirid.

Bei einem Teil der Patienten (max. 20 %) erfolgte die Dosistitration in Schritten von 2 mg, obwohl gemäß Fachinformation empfohlen wird, mit einer niedrigen Dosierung anzufangen und die Dosis langsam zu erhöhen. Dosiserhöhungen um 1 mg wären ebenso möglich gewesen. Es ist fraglich, ob ein Titrationsschritt von 2 mg anstelle einer möglichen Dosierungserhöhung um 1 mg für alle diese Patienten geeignet war, oder ob dieser Titrationsschritt mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko für einen Teil der Patienten verbunden war.

Für die Bewertung eines möglichen Einflusses der blutzuckerzielwertgesteuerten Titration von Glimepirid auf patientenrelevante Endpunkte ist entscheidend, ob hierdurch eine stärkere Blutzuckersenkung gegenüber der festen Sitagliptin-Dosierung induziert worden ist und ob diese im zeitlichen Verlauf mit dem Auftreten patientenrelevanter Ereignisse (z.B. Hypoglykämien) korrespondiert. Daher ist die Betrachtung des zeitlichen Verlaufes der HbA1c-Werte im Zusammenhang mit den jeweiligen patientenrelevanten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), insbesondere während der Glimepirid-Titrationsphase zu Studienbeginn, relevant. Die Verläufe des HbA1c-Werts erscheinen in den beiden Behandlungsgruppen (Gesamtpopulation) weitgehend einheitlich und zeigen ein rasches Absinken des HbA1c-Wertes, einen parallelen Verlauf in den ersten 6 Wochen, eine etwas stärker ausgeprägte Absenkung in den Wochen 6 bis 18 im Glimepirid-Arm mit einer maximalen Differenz zu Woche 18 bei grober Abschätzung von ca. 0,13 Prozentpunkten. Zu Studienende gleichen sich jedoch die Verläufe beider Behandlungsarme wieder auf eine nicht statistisch signifikante Differenz [95 %-KI] von 0,07 % [-0,02; 0,16] an. Aufgrund der nur geringfügig unterschiedlichen HbA1c-Verläufe zwischen beiden Behandlungsarmen kann die Studie zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Studie P024

Bei der Studie P024 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Studie mit einer Laufzeit von 104 Wochen, in der die Kombination Sitagliptin plus Metformin mit der Kombination Glipizid plus Metformin verglichen wurde. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist.

Das Patientenkollektiv für die Studie wurde aus mehreren Patientenpopulationen rekrutiert, die jeweils eine unterschiedliche antidiabetische Vorbehandlung erhielten. Insgesamt war die Patientenselektion darauf ausgerichtet, eine Studienpopulation mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 10,0 %) nach vorangegangener Metformin-Behandlung (mindestens 1500 mg/Tag) zu erhalten. Diese Selektion war jedoch nicht geeignet, für alle Patienten sicherzustellen, dass die Blutzuckerkontrolle trotz maximal tolerierbarer Metformindosis unzureichend war. Es liegen somit keine Angaben dazu vor, welcher Anteil der in die Studie eingeschlossenen Patienten trotz einer maximal tolerierten Dosis von Metformin eine unzureichende Blutzuckerkontrolle hatte.

429 (73,0 %) Patienten der 588 Patienten im Interventionsarm (Sitagliptin plus Metformin) sowie 427 (73,1 %) der Patienten im Kontrollarm (Glimepirid plus Metformin) erhielten im Verlauf der Studie eine tägliche Metformin-Dosis ≥ 1 700 mg und entsprechen daher der Zielpopulation.

Die Behandlung mit Sitagliptin erfolgte in einer fixen Dosierung von 100 mg/Tag. Die Metformindosis (mindestens 1500 mg/Tag, bzw. in der relevanten Zielpopulation ≥ 1 700 mg/Tag) blieb während der Behandlungsdauer der Studie unverändert. Bei der Behandlung mit Glipizid war eine Dosistitration ausgehend von einer Anfangsdosis von 5 mg/Tag über einen Zeitraum von 18 Wochen möglich, um den Zielwert von < 110 mg/dl Nüchternblutglukose zu erreichen. Der in der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerzielwert von ≥ 110 mg/dL, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoff vorgegeben war, liegt im Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bei etwas höheren Nüchtern-Blutzuckerwerten,

die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Insbesondere bei diesen Patienten kann die Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie mit einem erhöhten Risiko von Hypoglykämien verbunden sein.

Nur bei den Patienten im Glimepirid-Vergleichsarm wurde demnach in der Titrationsphase eine zielwertorientierte intensive blutzuckersenkende Therapie verfolgt (Nüchternblutglukose ≤ 110 mg/dl). Das Vorgehen, Sitagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glipizid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. anhand eines Zielwertes aufzudosieren, entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Sitagliptin bzw. der zuletzt in Deutschland sowie der in Österreich aktuell gültigen Fachinformation von Glipizid.

Für die Bewertung eines möglichen Einflusses der blutzuckerzielwertgesteuerten Titration von Glipizid auf patientenrelevante Endpunkte ist entscheidend, ob hierdurch eine stärkere Blutzuckersenkung gegenüber der festen Sitagliptin-Dosierung induziert worden ist und ob diese im zeitlichen Verlauf mit dem Auftreten patientenrelevanter Ereignisse (z.B. Hypoglykämien) korrespondiert. Daher ist die Betrachtung des zeitlichen Verlaufes der HbA1c-Werte im Zusammenhang mit den jeweiligen patientenrelevanten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), insbesondere während der Glipizid-Titrationsphase zu Studienbeginn, relevant. Die Verläufe des HbA1c-Werts erscheinen in den beiden Behandlungsgruppen weitgehend einheitlich und zeigen ein rasches Absinken des HbA1c-Wertes, einen parallelen Verlauf in den ersten 6 Wochen, eine etwas stärker ausgeprägte Absenkung im weiteren Verlauf im Glipizid-Arm mit einer maximalen Differenz zu Woche 24 bei grober Abschätzung von ca. 0,17 Prozentpunkten. Ab Studienmitte gleichen sich jedoch die Verläufe beider Behandlungsarme wieder auf eine zum Studienende nicht statistisch signifikante Differenz [95 %-KI] von 0,01 % [-0,08; 0,10] an. Somit ergibt sich weitgehend ein einheitliches Bild der HbA1c-Verläufe. Aufgrund der nur geringfügig unterschiedlichen HbA1c-Verläufe zwischen beiden Studien-Armen kann die Studie zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte meta-analytische Auswertung der beiden Studien wird jedoch nicht berücksichtigt. Die unterschiedlich langen Studiendauern führen zu unterschiedlichen Effekten, die in der Meta-Analyse ein verzerrtes Bild ergeben. Des Weiteren wichen in diesen Studien die Therapiekonzepte voneinander ab: In der Studie P803 wurde eine Dosisanpassung des Sulfonylharnstoffes unabhängig von einem konkreten Blutzuckerzielwert, sondern mit dem Ziel, die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, einen HbA1c-Wert ≤ 6,5 % zu erreichen, vorgenommen. Dagegen erfolgte in der Studie P024 eine Titration, wenn der Nüchternblutglukose-Wert ≥ 110 mg/dl lag. Aufgrund der wesentlich kürzeren Studiendauer der Studie P803 treten bei einigen patientenrelevanten Endpunkten keine bzw. nur sehr wenige Ereignisse (Mortalität, schwere Hypoglykämien) auf, so dass Aussagen zur Homogenität der Patientenpopulationen nicht getroffen werden können. Eine fehlende Heterogenität im vorliegenden Fall ist jedoch noch kein Nachweis für eine Homogenität der Patientenpopulationen.

<u>Zu den Ergebnissen der Studien P803 und P024:</u>

Mortalität

In der Studie P803 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie P024 traten unter Sitagliptin plus Metformin (429 Patienten) 0 Todesfälle und unter Glipizid plus Metformin (427 Patienten) 7 Todesfälle (1,6 %) auf, was ein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt (RR: 0,13 [0,03; 0,59), wobei nur männliche Patienten betroffen waren. Im Hinblick auf den zeitlichen Verlauf der Todesfälle ist keine auffällige Häufung während der Glipizid-Titrationsphase zu Studienbeginn zu beobachten.

Nach Auffassung des G-BA muss zum Nachweis eines Zusatznutzens beim Endpunkt Mortalität insbesondere bei Langzeittherapien, die bei chronischen Erkrankungen wie dem Diabetes mellitus eingesetzt werden, ein besonders hohes Maß der Validität der Ergebnisse vorausgesetzt werden.

Die hier vorgelegten Daten zur Mortalität besitzen dieses hohe Maß an Validität jedoch nicht, da die Ergebnisse zur Mortalität sich nur über eine post-hoc Analyse der Angaben zu unerwünschten Ereignissen ableiten lassen. Die Studie war nicht zum Nachweis eines Unterschieds in der Gesamtmortalität ausgelegt. Dies zeigt sich an der Fallzahlplanung, der kurzen Nachbeobachtungszeit von 2 Wochen, der geringen Ereignisrate sowie des fehlenden Versuchs einer Balancierung der Behandlungsgruppen z.B. hinsichtlich kardiovaskulärer Risiken. Todesfälle wurden nur als Sicherheitsendpunkte erfasst. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Komitee.

Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei dem Ergebnis um einen Zufallsbefund handelt. Gerade die kurze Nachbeobachtungszeit ist hier relevant, da im betrachteten Zeitraum von 104 Wochen mehr als 50 % der eingeschlossenen Patienten die Studie abbrachen und eine große Anzahl wegen mangelnder Wirksamkeit ausgeschlossen wurde. Deren Einfluss auf die Gesamtmortalität ist daher völlig unklar. Zudem ist auffällig, dass Todesfälle nur bei Männern auftraten. Eine biologisch plausible Erklärung hierfür ist nicht bekannt.

Die Ursachen der Todesfälle in der Studie waren heterogen (Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Polytrauma, onkologische Erkrankungen, Sepsis). Ein Zusammenhang zwischen schweren Hypoglykämien und den aufgetretenen Todesfällen wurde auf Einzelpatientenebene nicht beobachtet, womit ein Kausalzusammenhang zwischen der Behandlung im Rahmen der Studie und den aufgetretenen Todesfällen unklar bleibt.

Vor dem Hintergrund der oben genannten Unsicherheiten und der Tatsache, dass in der Studie P803 diese Ergebnisse nicht bestätigt wurden, sind die Ergebnisse hinsichtlich der Mortalität als nicht ausreichend valide anzusehen und werden daher bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Morbidität

Für die Zielpopulation wurden keine Angaben zu Morbiditätsendpunkten vorgelegt. Da jedoch die Mehrheit der Patienten in den Studien P024 und P083 der Zielpopulation entspricht und kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Metformin-Dosis festgestellt werden konnte und die Daten der Gesamtpopulation auf die relevante Zielpopulation übertragbar sind, werden die Daten zur Morbidität auf die Teilpopulation übertragen.

Die Ergebnisse zu den kardialen und zerebralen Ereignissen waren in beiden Studien statistisch nicht signifikant.

Die Studien P803 und P024 waren nicht darauf ausgerichtet, patientenrelevante Endpunkte zu diabetischen Folgekomplikationen zu erfassen, weshalb die Datenlage zur Morbidität nur

sehr begrenzte Aussagen zum Vergleich von Sitagliptin plus Metformin und Glimepirid plus Metformin erlaubt. Kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse wurden als Sicherheitsendpunkte erfasst und post-hoc analysiert, somit lag keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Komitee vor.

Im Dossier führt der pharmazeutische Unternehmer die Daten zur Morbidität als gemeinsame Betrachtung der Studien P803 und P024 entsprechend der MACE[7]-Darstellung als schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf. Dies betrachtet die kardialen und zerebralen Ereignisse nicht als separate Endpunkte sondern fasst diese als einen kombinierten Endpunkt zusammen. Dies führt zu einem hoch verzerrten Ergebnis, da nicht abgeschätzt werden kann, ob und ggf. in welchem Ausmaß sich ein Zusatznutzen für kardiale und/oder zerebrale Ereignisse ableiten lässt Da die Einzelkomponenten nicht separat ausgewertet wurden, ist diese Darstellung für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Im IQWiG Bericht wurde daher auf eine Darstellung der MedDRA[8] SOC Herzerkrankungen und der Erkrankungen des Nervensystems, je ohne Todesfälle, zurückgegriffen. Diese SOC-Auswertungen stellen keine prädefinierten Endpunkte der Studien dar.

Es liegen daher für die Endpunktkategorie Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Ergebnisse der visuellen Analog-Skala (VAS) und des EQ-5D Fragebogens werden im Rahmen der Nutzenbewertung zur Beurteilung des Gesundheitszustandes in der Bewertungskategorie „Morbidität“ herangezogen.

Einzig in der Studie P803 wurden Daten über den EQ-5D (VAS) erhoben. Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es liegen daher für die Endpunktkategorie Morbidität keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Die Ergebnisse zu symptomatischen bestätigten Hypoglykämien sind in beiden Studien (Studie P803 und Studie P024) statistisch signifikant.

In der Studie P803 traten in der relevanten Zielpopulation unter Sitagliptin plus Metformin (324 Patienten) 3 symptomatische Hypoglykämien und unter Glimepirid plus Metformin (333 Patienten) 22 symptomatische Hypoglykämien auf (Peto-OR [95% KI]: 0,21 [0,10; 0,47]; p-Wert: < 0,001).

[7] Major Adverse Cardiovascular Events, U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration

[8] Medical Dictionary for Regulatory Activities; System Organ Class

In der Studie P024 traten unter Sitagliptin plus Metformin (429 Patienten) 5 symptomatische Hypoglykämien und unter Glipizid plus Metformin (427 Patienten) 34 symptomatische Hypoglykämien bis zu Woche 104 auf (Peto-OR [95% KI]: 0,21 [0,11; 0,40]; p-Wert: < 0,001).

Schwere Hypoglykamien waren in den Studien a priori derart operationalisiert, dass diese eine Fremdhilfe erfordern oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. Diese Operationalisierung entsprach den Kriterien der EMA-Guideline[9]. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere" erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da dies den Endpunkt schwere Hypoglykämien nicht valide abbildet. Aus dem Studienbericht ließen sich jedoch die Ereignisse entnehmen, die einer medizinischen Assistenz bedurften oder als schwer eingestuft wurden. Diese Angaben wurden für die Bewertung berücksichtigt.

Bei schweren Hypoglykämien zeigte sich in Studie P803 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere Hypoglykämien bis Woche 104 traten in der Studie P024 unter Sitagliptin plus Metformin bei 1 von 429 Patienten auf, unter Glipizid plus Metformin bei 6 von 427 Patienten, was ein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt (Odds Ratio [95% KI]: 0,24 [0,05; 1,04]; p-Wert: 0,011).

Für eine valide Interpretation dieser Ergebnisse ist der zeitliche Verlauf der Hypoyglykämien im Verhältnis zur Blutzuckersenkung wesentlich, da das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Hypoglykämien und der intensiveren Blutzuckersenkung im Glipizid-Arm zu Studienbeginn in der Titrationsphase kann dennoch nicht ausgeschlossen werden. Die für Patienten besonders relevanten schweren Hypoglykämien traten nur selten auf. Zum zeitlichen Verlauf dieser schweren Hypoglykämien wurden keine Daten vorgelegt. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Teil der schweren Hypoglykämien durch die Dosistitration des Glipizids bedingt wurde.

Das Ergebnis zu schweren Hypoglykämien zeigte sich nur in einer Studie und konnte in der Studie P803 nicht bestätigt werden.

Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die Studienpopulation im Durchschnitt einen HbA1c zwischen 7,6 % und 7,7 % aufwies, und daher für einen Teil der Patienten nach heutigen Erkenntnissen fraglich ist, ob sie überhaupt einer Therapieintensivierung bedurft hätten. Insbesondere bei diesen Patienten kann die Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie mit einem erhöhten Risiko von Hypoglykämien verbunden sein. Es ist unklar, ob die Ergeb-

[9] Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1, 15. November 2012
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf

nisse auch auf Diabetiker übertragbar sind, bei denen eine weniger intensive Blutzuckersenkung verfolgt wird.

Weiterhin ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen, dass in Studie P024 nach Woche 52 nur noch 65 % der Patienten im Sitagliptin-Arm und 69 % der Patienten im Glipizid-Arm in der Studie verblieben; nur 43% bzw. 45 % der Patienten vollendeten die Studie bis Woche 104.

Für die anderen im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Ergänzende Endpunkte:
Der in den Studien P803 und P024 gewählte primäre Endpunkt HbA1c (Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zu Studienbeginn nach Woche 30) stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich in beiden Studien für die Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied in den HbA1c-Werten. Für die Zielpopulation lagen weder Angaben zum HbA1c-Verlauf noch zur Differenz der HbA1c-Werte zwischen Studienbeginn und –ende vor.

Zur Änderung des Körpergewichtes liegen für beide Studien keine validen Angaben vor.

Fazit

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Studien P024 und P803 ergibt sich durch die geringere Anzahl von bestätigten, nicht schweren Hypoglykämien unter Sitagliptin/Metformin eine moderate Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es erscheint jedoch in den beiden Studien nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten in beiden Behandlungsgruppen überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war, da die in den Studien verwendeten HbA1c-Einschlusskriterien ≥ 6,5 % in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 % lagen. In Studie P803 hatten 22 – 24 % der Patienten in der Gesamtpopulation bereits zu Studienbeginn einen HbA1c ≤ 7,0 %. Für diese Patienten ist unter Berücksichtigung des aktuellen Stands der medizinischen Erkenntnisse eine Therapieintensivierung in der Regel nicht erforderlich. Für die Studie P024 liegen keine Angaben zum Anteil der Patienten in der Gesamtpopulation vor, die bereits zu Studienbeginn einen HbA1c ≤ 7,0% hatten. Aus Angaben zur PP-Population (Seck et al. 2010) lässt sich schließen, dass dieser in beiden Armen mindestens 15 % betrug.

Zudem liegen für die Studie P024 keine Angaben dazu vor, welcher Anteil der in die Studie eingeschlossenen Patienten trotz einer maximal tolerierten Dosis von Metformin eine unzureichende Blutzuckerkontrolle hatte. Es ist daher nicht sicher, dass sich alle Patienten im Therapiestadium „nach Ausschöpfung einer maximal tolerierten Dosis von Metformin“ befanden, was Zulassungsvoraussetzung für den Einsatz von Sitagliptin ist.

Des Weiteren ist für die Studie P803 fraglich, ob ein Titrationsschritt von 2 mg Glimepirid anstelle einer möglichen Dosierungserhöhung um 1 mg für alle Patienten geeignet war, oder ob dieser Titrationsschritt mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko für einen Teil der Patienten in dieser Studie verbunden war.

Da laut aktueller bzw. zuletzt gültiger Fachinformation von Glimepirid bzw. Glipizid im Gegensatz zu Sitagliptin/Metformin eine Dosis-Titration vorgesehen ist, kann für einen Teil der beobachteten Hypoglykämien in beiden Studien nicht abschließend geklärt werden, ob diese

nicht doch durch die zusätzliche Gabe eines Sulfonylharnstoffs bedingt sein können, sodass eine Unsicherheit bzgl. der Interpretation des Endpunktes „Hypoglykämien“ besteht.

Auf Basis dieser Ergebnisse wurde im Erstbeschluss ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen von Sitagliptin ausgesprochen und dieser Beschluss wurde aufgrund der genannten Unsicherheiten befristet. Da der pharmazeutische Unternehmer für die erneute Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin nach Fristablauf keine adäquaten Auswertungen, die über die Daten des Erstbeschlusses hinausgehen, vorlegte, können die offenen Fragestellungen für die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin weiterhin nicht beantwortet werden. Für die Studien TECOS und HARMONY 3 hätten im Dossier bereits Auswertungen für die Teilpopulation vorliegen müssen, die entsprechend der Fixkombination Sitagliptin/Metformin eine Metformin-Tagesdosis von mindestens 1 700 mg erhalten haben. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation ist nicht auszugehen, weshalb ein Heranziehen der Ergebnisse der Gesamtpopulationen zur Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin nicht gerechtfertigt ist.

Die geforderten Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil zur Beantwortung der Fragestellungen der Befristung liegen somit für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin nicht vor. Die Daten aus dem Erstbeschluss allein sind nicht hinreichend um erneut von einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen auszugehen.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA fest, dass für die Zweifachkombination Sitagliptin/ Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

b) Dreifachkombinationstherapie Sitagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff

Für Patienten, die mit einer Dreifachkombination bestehend aus Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff behandelt werden, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie bestehend aus Sitagliptin/Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin bzw. nur Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

c) Dreifachkombinationstherapie Sitagliptin/Metformin + Insulin

Für Patienten, die mit einer Dreifachkombination bestehend aus Sitagliptin/Metformin mit Insulin behandelt werden, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens der Kombination von Sitagliptin/Metformin mit Insulin (mit und ohne Metformin) hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie P260 vorgelegt. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen, in der erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die trotz bestehender Therapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin bzw. Sulfonylharnstoff) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten, untersucht wurden. Einschlusskriterium war der HbA1c-Wert zwischen 7,5 % und 11,0 % (10 % bei zusätzlicher Vorbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff, der ausgeschlichen wurde). Darüber hinaus wurden alle Patienten mit Insulin glargin behandelt, unabhängig von ihrer Vortherapie.

Die Patienten wurden zu einer zusätzlichen Therapie mit Sitagliptin 100 mg/Tag oder Placebo randomisiert, unter Fortführung der Insulintherapie mit Insulin glargin, eine ggf. bestehende Metformin-Therapie wurde ebenfalls fortgeführt. Während der Behandlungsphase sollten die Patienten ihre abendliche Insulindosis eigenständig anpassen, um einen Zielwert von morgendlichem Nüchternplasmaglukose-Wert ≥ 72 mg/dl und ≤ 100 mg/dl zu erreichen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Insulindosis nach 24 Wochen Behandlung. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Einsatz von Metformin und / oder einem Sulfonylharnstoff zum Zeitpunkt des Screenings. Gemäß Zulassung wäre nur die Teilpopulation der Patienten relevant, die mindestens 1 700 mg/Tag Metformin erhalten haben, was auf etwa Dreiviertel der eingeschlossenen Patienten in der Studie P260 zutrifft, genauere Analysen fehlen jedoch. Eine weitere Limitation besteht darin, dass im Interventionsarm die Patienten mit Sitaglitpin eine Therapieintensivierung erfuhren, im Vergleichsarm keine Eskalation vorgesehen war. Eine unzureichende Therapie fortzuführen entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In Anbetracht dieser methodischen Mängel kann die Studie für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

Fazit:

Zusammengenommen kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für die Kombination Sitagliptin/ Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken, der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) nicht belegt ist.

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

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

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie

fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können.

Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen veröffentlichten Patientenzahlen der für die Behandlung mit Gliptinen infrage kommenden Patientengruppen, berücksichtigt der G-BA die in den bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

3.1 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 Janumet®/Velmetia® (Wirkstoffkombination: Sitagliptin/Metformin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Dezember 2016):

Janumet®:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000861/WC500038805.pdf

Velmetia®:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000862/WC500048250.pdf

Die Anwendung von DPP4-Inhibitoren (u.a. Sitagliptin) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und die Therapie ggf. geändert werden.

In einer Stellungnahme der EMA[10] wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer DPP4-Inhibitor-basierten Therapie (u.a. Sitagliptin) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch nicht abschließend bewertet werden kann.

3. Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2016).

Behandlungsdauer und Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. I.E.[11] ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich,

[10] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
[11] I.E. = Internationale Einheit.

entsprechende Spannen gebildet.

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

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

Für die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin wird eine Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamtdosis) Sitagliptin sowie eine Metformin-Dosis ähnlich der bereits eingenommen Dosis empfohlen.

Janumet®/ Velmetia® ist mit einer Wirkstärke von 50 mg Sitagliptin/ 850 mg Metformin sowie 50 mg Sitagliptin/ 1000 mg Metformin erhältlich. Aufgrund der Fixdosierung von Sitagliptin/Metformin ist eine tägliche Dosierung von 1 700 mg bis 2000 mg Metformin vorgegeben. Bei der Kostendarstellung für die Vergleichstherapie werden deshalb nur Metformindosierungen mit einer Wirkstärke von 850 mg - 1000 mg Metformin/Tablette 2 mal täglich zugrunde gelegt.

Die Therapie mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid soll mit einer Tagesdosis von 1,75 bis 3,5 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Dosis von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Tagesdosierungen abgedeckt werden können. Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die 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 „1 bis 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation[12] liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 bis 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 Köpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ angenommen. Folglich bleiben Gewichts-unterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

[12] Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Dezember 2013.

Für die jeweiligen Patientengruppen kommen folgende Möglichkeiten bzgl. des zu bewertenden Arzneimittels bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage:

a) Zweifachkombinationstherapie Sitagliptin/Metformin:

Sitagliptin/Metformin vs. Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin

b) Dreifachkombinationstherapie Sitagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff:

Sitagliptin/Metformin + Glibenclamid oder Glimepirid vs. Humaninsulin + Metformin

c) Dreifachkombinationstherapie Sitagliptin/Metformin + Insulin:

Sitagliptin/Metformin + Humaninsulin vs. Humaninsulin ± Metformin

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Sitagliptin/ Metformin	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder Glimepirid	1 - 2 x täglich 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Metformin	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[13]	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag (mg/I.E.)	Menge pro Packung (Tabletten/I.E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/I.E.)
Sitagliptin/ Metformin	50/850 mg; 50/1000 mg	100/1 700 mg – 100/2000 mg	196	730
Glibenclamid oder Glimepirid	3,5 mg 1 - 6 mg	1,75 - 10,5 mg 1 - 6 mg	180 180	182,5 - 1 095 365
Metformin	850 - 1 000 mg	1 700 - 2000 mg	180	730

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag (mg/I.E.)	Menge pro Packung (Tablet-ten/I.E.)	Jahresdurch-schnittsverbrauch (Tabletten/I.E.)
Humaninsulin (NPH-Insulin)[13]	100 I.E./ml	38,15 - 76,3 I.E.	3 000 I.E.	13 924,75 – 27 849,50 I.E.
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[13]	100 I.E./ml	38,15 - 76,3 I.E.	3 000 I.E.	13 924,75 – 27 849,50 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

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

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Sitagliptin/Metformin (50 mg/850 mg; 50/1000 mg)	153,47 €	151,70 € [1,77 €[14]; 0,00 €[15]]
Glibenclamid[16] oder Glimepirid[16]	14,93 € 16,87 - 82,53 €	12,85 € [1,77 €[14]; 0,31 €[15]] 14,63 €- 75,10 €

[13] Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 kg KG („Mikrozensus 2013“).
[14] Rabatt nach §130 SGB V
[15] Rabatt nach §130a SGB V
[16] Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
		[1,77 €[14]; 0,47[15] - 5,66 €[15]]
Metformin[16]	18,05 - 18,78 €	15,72 - 16,39 € [1,77 €[14]; 0,56[15] - 0,62 €[15]]
Humaninsulin[16] (NPH-Insulin)	89,64 €	81,65 € [1,77 €[14]; 6,22 €[15]]
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[16]	89,64 €	81,65 € [1,77 €[14]; 6,22 €[15]]

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

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

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, diese nicht berücksichtigt wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden.

Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

zu b) Dreifachkombinationstherapie Sitagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff:

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen			
	Bezeichnung	Kosten/Packung[17]	Anzahl/Tag	Verbrauch/Jahr

[17] Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. November 2016

Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzucker-teststreifen	17,90 €	1 – 3	365 – 1.095
	Lanzetten	3,80 €	1 – 3	365 – 1.095
	Einmal-nadeln	22,80 €	1 – 2	365 – 730

4. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

5. Verfahrensablauf

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 9. Februar 2016 überprüft und bestätigt.

Am 1. Juli 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Juli 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zur Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 4. Juli 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Oktober 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 7. November 2016 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 6. Dezember 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. November 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. November 2016 29. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Beschluss

Vom 15. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Dezember 2016 (BAnz AT 11.01.2017 B4), wie folgt zu ändern:

Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Sitagliptin/Metformin in der Fassung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 (BAnz AT 06.12.2013 B2) werden aufgehoben.
2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin wie folgt ergänzt:

Sitagliptin/Metformin

Beschluss vom: 15. Dezember 2016
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016
BAnz AT 23.01.2017 B5

Zugelassenes Anwendungsgebiet[18]:

Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus:

Janumet®/Velmetia® ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.

Janumet®/Velmetia® ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.

Janumet®/Velmetia® ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma (PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPARγ-Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.[19]

Janumet®/Velmetia® ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertra-

[18] Zulassungen vom 16.07.2008 (a), 28.10.2009 (b), 02.06.2009 (c).
[19] Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt diese Wirkstoffkombination für die Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin nach § 35a SGB V.

genen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin + Metformin

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin + Metformin

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

a) Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

ca. 615 800 - 634 600 Patienten

b) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken:

ca. 62 400 Patienten

c) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken:

ca. 113 850 Patienten

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 Janumet®/Velmetia® (Wirkstoffkombination: Sitagliptin/Metformin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Dezember 2016):

Janumet®:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000861/WC500038805.pdf

Velmetia®:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000862/WC500048250.pdf

Die Anwendung von DPP4-Inhibitoren (u.a. Sitagliptin) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und die Therapie ggf. geändert werden.

In einer Stellungnahme der EMA[20] wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer DPP4-Inhibitor-basierten Therapie (u.a. Sitagliptin) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch nicht abschließend bewertet werden kann.

Therapiekosten

a) Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Jahrestherapiekosten[21]:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Sitagliptin/Metformin)	
Sitagliptin/Metformin (50/850 mg; 50/1000 mg)	565,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)	

[20] mailto:http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

[21] Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016).

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Glibenclamid oder Glimepirid	13,03 - 78,17 € 29,67 - 152,29 €
Metformin	63,75 - 66,47 €
Glibenclamid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	Summe: 76,78 - 144,64 € 93,42 - 218,76 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

b) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken:

Jahrestherapiekosten[4]:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Sitaglitpin/Metformin mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)))	
Sitagliptin/Metformin (50/850 mg; 50/1000 mg)	565,01 €
Glibenclamid oder Glimepirid	13,03 - 78,17 € 29,67 - 152,29 €
Sitagliptin/Metformin + Glibenclamid oder Sitagliptin/Metformin + Glimepirid	Summe: 578,04 - 643,18 € 594,68 - 717,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 - 757,97 €
Metformin	63,75 - 66,47 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 442,74 - 824,44 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 - 757,97 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	130,67 – 392,01 € 6,94 - 20,80 € 83,22 - 166,44 €

c) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Jahrestherapiekosten[4]:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin)	
Sitagliptin/Metformin (50/850 mg; 50/1000 mg)	565,01 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 - 757,97 €
Sitagliptin/Metformin + Humaninsulin (NPH-Insulin)	Summe: 944,00 – 1322,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 - 757,97 €
Metformin	63,75 - 66,47 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 442,74 - 824,44 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 - 757,97 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

7. Anhang

7.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Montag, 23. Januar 2017
BAnz AT 23.01.2017 B5

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)
Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet)

Vom 15. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Dezember 2016 (BAnz AT 11.01.2017 B4), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ibrutinib gemäß dem Beschluss vom 21. Juli 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Ibrutinib

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Mai 2016):

IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).

Hinweis:

Über den Zusatznutzen von Ibrutinib für nichtvorbehandelte Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 21. Juli 2016 entschieden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1a) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1b) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

1a) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

1b) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

2) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

1a) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt

ca. 1 810 Patienten

1b) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt

ca. 810 Patienten

2) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen

ca. 220 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imbruvica® (Wirkstoff: Ibrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. November 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ibrutinib (IMBRUVICA®) soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie) erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Ibrutinib	84 385,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Anwendungsgebiet 1a	
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)	
Fludarabin	2 004,12 €
Cyclophosphamid	366,84 €
Rituximab	22 304,78 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64,85 €
Gesamt	24 740,59 €
Anwendungsgebiet 1b[1]	
Bendamustin + Rituximab (BR)	
Bendamustin	6 033,04 €
Rituximab	22 304,78 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64,85 €
Gesamt	28 402,67 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)	
Chlorambucil	334,30 €
Rituximab	22 304,78 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64,85 €
Gesamt	22 703,93 €
Anwendungsgebiet 2	
Best-Supportive-Care	
BSC	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016)

[1] Beispielhafte Darstellung einiger üblicher Therapieschemata.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Anwendungsgebiet 1a					
Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	18	1 458 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	18	1 458 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Gesamt					3 342 €
Anwendungsgebiet 1b					
Bendamustin + Rituximab (BR)					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €
Gesamt					1 398 €
Chlorambucil + Rituximab (ClbR)					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6	426 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Juli 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Sitagliptin/Metformin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Sitagliptin/Metformin (Neubewertung nach Fristablauf)

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sitagliptin/Metformin (Neubewertung nach Fristablauf)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sitagliptin/Metformin
- **Handelsname:** Janumet®, Velmetia®
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus Typ 2 (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD SHARP & DOHME GMBH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 04.10.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.10.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-246)

- Modul 1 (829,7 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1577/2016-06-30_Modul1_Sitagliptin-Metformin.pdf)

- Modul 2 (383,9 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1578/2016-06-30_Modul2_Sitagliptin-Metformin.pdf)
- Modul 3A (1,9 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1579/2016-06-30_Modul3A_Sitagliptin-Metformin.pdf)
- Modul 3B (860,2 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1580/2016-06-30_Modul3B_Sitagliptin-Metformin.pdf)
- Modul 3C (848,3 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1581/2016-06-30_Modul3C_Sitagliptin-Metformin.pdf)
- Modul 4A (8,0 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1582/2016-06-30_Modul4A_Sitagliptin-Metformin.pdf)
- Modul 4B (4,8 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1583/2016-06-30_Modul4B_Sitagliptin-Metformin.pdf)
- Modul 4C (6,0 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1584/2016-06-30_Modul4C_Sitagliptin-Metformin.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (9,5 MB, PDF) (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1594/2016-07-01_Informationen-zVT_Sitagliptin-Metformin-D-246.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Sitagliptin/Metformin (Janumet®)

Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus:

Janumet® ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.

Janumet® ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.

Janumet® ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferatoractivated Receptor gamma(PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPARγ-Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.

Janumet® ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sitagliptin/Metformin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist:

- Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt:
  Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

- Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken:
  Humaninsulin + Metformin
  (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

- Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken:
  Humaninsulin + Metformin
  (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).

Stand der Information: Oktober 2015

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.10.2016 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (516,1 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1595/2016-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Sitagliptin-Metformin-D-246.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.10.2016
- Mündliche Anhörung: 07.11.2016
  Bitte melden Sie sich bis zum 31.10.2016 per E-Mail
  (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V
(https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)
  (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIIII_Vorlage-schrifti-Stellungnahme.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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.10.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen:
https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/
(https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Sitagliptin%2FMetformin%20-%202016-07-01-D-246)
mit Betreffzeile *Stellungnahme - Sitagliptin/Metformin - 2016-07-01-D-246*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 07.11.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.10.2016 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 Dezember 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- Verfahren vom 01.04.2013 (Verfahren abgeschlossen)
  (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/56/)

4. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.11.2016 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Sitagliptin/Metformin, Sitagliptin

Stand: 27.10.2016

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

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

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

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

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

5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD SHARP & DOHME GmbH	24.10.2016
Novo Nordisk Pharma GmbH	14.10.2016
Lilly Deutschland GmbH	24.10.2016
Novartis Pharma GmbH	24.10.2016
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	25.10.2016
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	25.10.2016
Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)	25.10.2016
Forschergruppe Diabetes e.V.	25.10.2016

6. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
MSD SHARP & DOHME GmbH						
Wendel-Schrief, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Löbner, Hr. Dr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Krobot, Hr. Dr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Scheuringer, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Thiele, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Holzkämper, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Tangermann, Fr.	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH						
Hentschke, Hr.	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Klebs, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Pfannkuche, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Dr.						
Minarzyk, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)						
Gallwitz, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Müller-Wieland, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Forschergruppe Diabetes e.V.						
Schnell, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

7. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

7.1 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GmbH

Datum	22.10.2016
Stellungnahme zu	Sitagliptin/Metformin (JANUMET®; VELMETIA®)
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)
Hinweis: Die Punkte 2-4 der ebenfalls von uns eingereichten Stellungnahme zu Sitagliptin (A16-44) gelten auch für die vorliegende Stellungnahme zur Fixkombination Sitagliptin/Metformin (A16-45). Es erfolgt keine erneute Darstellung dieser Stellungnahmepunkte.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anwendungsgebiet A: Sitagliptin/Metformin als Festkombinationstherapie		
Seite 15	**Subgruppenanalysen nach Metformindosis für die Studie HARMONY-3** In der Dossierbewertung für Sitagliptin/Metformin als Festkombination wird die fehlende Auswertung zur zulassungskonformen Metformindosis (< 1700 mg/Tag vs. ≧ 1700 mg/Tag) der Studie HARMONY 3 kommentiert. Trotz intensiver Interaktion mit dem Datenhalter GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG über die Plattform ClinicalDataRequest.com war bisher keine zeitnahe Bereitstellung der Daten zur Auswertung durch MSD möglich (siehe Anlage 1). MSD hat in dem vorliegenden Dossier die in der Erstbewertung nachgereichten Subgruppenanalysen nach der maximal verträglichen Metformindosis entsprechend der Fachinformation von Janumet® bzw. Velmetia® für die Studien PN803 und PN024 dargestellt. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen bestätigen, dass der Effekt von Sitagliptin + Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff +	Für den Nachweis eines Zusatznutzens der festen Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin hat der pharmazeutische Unternehmer die direkt vergleichenden Studien P803 und HARMONY 3 (vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid)) und P024 (vs. Glipizid plus Metformin) vorgelegt. Obwohl der pharmazeutische Unternehmer für die beiden Studien P803 und P024 die Daten der relevanten Teilpopulation für Sitagliptin/ Metformin bereits mit der Dossiereinreichung vorlegte, fehlen im Dossier entsprechende Analysen für diese Teilpopulation der Studie TECOS und auch der Studie HARMONY 3. Stattdessen legte der pharmazeutische Unternehmer jeweils die Daten der Gesamtpopulation der Studien für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Metformin nicht von der enthaltenen Metformindosis beeinflusst wird (1). Es zeigt sich somit bereits in zwei Studien (PN024 und PN803) ein homogenes Bild des Therapieeffektes von Sitagliptin über beide Metformindosierungen hinweg. Nach Ansicht von MSD ist daher auch für die Studie HARMONY 3 ein homogener Therapieeffekt von Sitagliptin über beide Metformindosierungen hinweg zu erwarten. Wie in unserem Dossier und in unserer Stellungnahme für Sitagliptin in freier Kombination mit Metformin (A16-44) unter Punkt 2 dargestellt, besteht daher auch für die Monotherapie mit der Fixkombination Sitagliptin/Metformin (A16-45) ein Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen.	vor. Aus den im Dossier vorgelegten Unterlagen lässt sich jedoch die für die Fixkombination relevante Patientengruppe (Patienten, die ausschließlich eine Metformindosis ≥ 1 700 mg erhielten) aus der Gesamtstudie nicht extrahieren. Da im Dossier für die Studien HARMONY 3 und TECOS keine auswertbaren Daten für den Anteil der Patienten vorliegen, die einen zulassungskonformen Einsatz der Fixkombination von Sitagliptin/Metformin erhielten, können diese Studien nicht zur Beantwortung der Fragestellungen des vorliegenden Verfahrens herangezogen werden. Folglich liegen für die Fixkombination nur die bereits zur Erstbewertung vorliegenden Ergebnisse der direkten vergleichenden Studien P803 und P024 vor. Diese sind jedoch nicht geeignet, die Fragestellungen der Befristung zu adressieren und können somit auch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Verfahren herangezogen werden. Da der pharmazeutische Unternehmer für die erneute Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin nach Fristablauf keine adäquaten Auswertungen, die über die Daten des Erstbeschlusses hinausgehen, vorlegte, können die offenen Fragestellungen für die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin weiterhin nicht beantwortet werden. Für die Studien TECOS und HARMONY 3 hätten im Dossier

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		bereits Auswertungen für die Teilpopulation vorliegen müssen, die entsprechend der Fixkombination Sitagliptin/Metformin eine Metformin-Tagesdosis von mindestens 1 700 mg erhalten haben. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation ist nicht auszugehen, weshalb ein Heranziehen der Ergebnisse der Gesamtpopulationen zur Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin nicht gerechtfertigt ist..
Anwendungsgebiet C: Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Insulin		
Seite 29	**Subgruppenanalysen nach Metformindosis für Studie P260 / Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtstudie auf die relevante Teilpopulation** In der Dossierbewertung für Sitagliptin/Metformin als Festkombination merkt das IQWiG für die Studie P260 an, dass die gewählte Methode der Subgruppenanalysen für das Merkmal Metformindosis nicht adäquat sei. Die im Dossier vorgelegte Subgruppenanalyse berücksichtigt ausschließlich die Patienten, die Metformin erhalten haben und teilt diese in die beiden Gruppen „Metformin <	Für den Nachweis eines Zusatznutzens der Kombination von Sitagliptin/Metformin mit Insulin (mit und ohne Metformin) hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie P260 vorgelegt. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen, in der erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die trotz bestehender Therapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin bzw. Sulfonylharnstoff) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten, untersucht wurden. Einschlusskriterium war der HbA1c-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1700mg/Tag“ und „Metformin ≥ 1700 mg/Tag“ ein. Patienten, die kein Metformin erhielten, blieben unberücksichtigt. In der vorliegenden Stellungnahme werden hiermit Subgruppenanalysen basierend auf allen Patienten, also auch die, die kein Metformin erhielten, nachgereicht. Es werden dazu die zwei Gruppen „kein Metformin oder Metformin < 1700 mg/Tag“ und „Metformin ≥ 1700 mg/Tag“ unterschieden. Für keinen der Endpunkte zeigte sich in dieser Subgruppenanalyse ein Beleg auf Effektmodifikation (siehe Anlage 2). Nach Ansicht von MSD ist es somit möglich, den Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin in der Fixkombination zusätzlich zu Insulin über die Gesamtstudienergebnissen zu quantifizieren. Es besteht daher auch für Sitagliptin/Metformin in der Fixkombination zusätzlich zu Insulin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (siehe dazu auch Punkt 3 der von uns eingereichten Stellungnahme	Wert zwischen 7,5 % und 11,0 % (10 % bei zusätzlicher Vorbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff, der ausgeschlichen wurde). Darüber hinaus wurden alle Patienten mit Insulin glargin behandelt, unabhängig von ihrer Vortherapie. Die Patienten wurden zu einer zusätzlichen Therapie mit Sitagliptin 100 mg/Tag oder Placebo randomisiert, unter Fortführung der Insulintherapie mit Insulin glargin, eine ggf. bestehende Metformin-Therapie wurde ebenfalls fortgeführt. Während der Behandlungsphase sollten die Patienten ihre abendliche Insulindosis eigenständig anpassen, um einen Zielwert von morgendlichem Nüchternplasmaglukose-Wert ≥ 72 mg/dl und ≤ 100 mg/dl zu erreichen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Insulindosis nach 24 Wochen Behandlung. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Einsatz von Metformin und / oder einem Sulfonylharnstoff zum Zeitpunkt des Screenings. Gemäß Zulassung wäre nur die Teilpopulation der Patienten relevant, die mindestens 1 700 mg/Tag Metfor-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zur Dossierbewertung von Sitagliptin (A16-44)).	min erhalten haben, was auf etwa Dreiviertel der eingeschlossenen Patienten in der Studie P260 zutrifft, genauere Analysen fehlen jedoch. Eine weitere Limitation besteht darin, dass im Interventionsarm die Patienten mit Sitaglitpin eine Therapieintensivierung erfuhren, im Vergleichsarm keine Eskalation vorgesehen war. Eine unzureichende Therapie fortzuführen entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Anbetracht dieser methodischen Mängel kann die Studie für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kardiovaskuläre Sicherheit und generelles Sicherheitsprofil von Sitagliptin/Metformin als Festkombinationstherapie		
Seite 14	**Eignung der Studie TECOS** In der Dossierbewertung für Sitagliptin/Metformin als Festkombination merkt das IQWiG an, dass die Eignung der vorgelegten Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS für den Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit und des generellen Sicherheitsprofils der Fixkombination Sitagliptin/Metformin nicht geeignet sei. Der Anteil der Patienten, die eine zulassungskonforme Metformindosis (≥ 1700 mg/Tag) zu Studienbeginn erhielten, sei unbekannt. Des Weiteren würde bei etwa 23% der Studienteilnehmer eine moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung vor (eGFR ≤ 60ml/min) vorliegen. Dies sei von Bedeutung, da für diese Patienten eine Kontraindikation für die Fixkombination von Sitagliptin/Metformin bestehe. Demnach fehle der Nachweis der Übertragbarkeit der Gesamtstudienergebnisse auf die Population mit einer zulassungskonformen Anwendung der Fixkombination Sitagliptin/Metformin.	Der pharmazeutische Unternehmer hat für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sowohl Studien eingereicht, die bereits zur Erstbewertung vorlagen, als auch neue Daten inklusive der Langzeitstudie TECOS. Die eingereichten Daten der Studie TECOS, die etwa 14.500 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mindestens einer vaskulären Vorerkrankung[22] einschloss, sind ebenso nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin verwertbar. Etwa 80 % der eingeschlossenen Studienpopulation erhielt Metformin in Vorbehandlung, jedoch ist die genaue Anzahl der Patienten, die entsprechend der Zulassung für das Kombinationspräparat eine Metformin-Dosierung über 1 700 mg/Tag erhielten, aus den Angaben der Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Ein Heranziehen der Gesamtpopulation der Studie TECOS für die Ableitung des Zusatznutzens der Fixkombination Sitagliptin/ Metformin

[22] Es musste mindestens einer der nachfolgend definierten, vaskulären Vorerkrankung vorliegen: Koronare Herzkrankheit, ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die in dieser Stellungnahme nachgereichten Subgruppenanalyse wurde zwischen der zulassungskonform behandelten Studienpopulation („Metformin ≥ 1700 mg/Tag und eGFR ≥ 60ml/min“) und dem Rest der Studienpopulation unterschieden. Für keinen der Endpunkte in dieser Subgruppenanalyse zeigte sich ein Beleg auf Effektmodifikation (siehe Anlage 3). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigen, dass die kardiovaskuläre Sicherheit auch bei der zulassungskonformen Anwendung der Fixkombination Sitagliptin/Metformin bestätigt wird. Nach Ansicht von MSD wird mit der TECOS Studie der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit somit auch für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin erbracht (siehe dazu auch Punkt 4 unserer Stellungnahme zur Dossierbewertung von Sitagliptin (A16-44)). Darüber hinaus hat die EMA die TECOS-Studie in die Fachinformation von Sitagliptin/Metformin aufgenommen und damit die Anwendbarkeit der TECOS-Studie auf die Festkombination belegt.	ist daher nicht gerechtfertigt. Obwohl der pharmazeutische Unternehmer für die beiden Studien P803 und P024 die Daten der relevanten Teilpopulation für Sitagliptin/ Metformin bereits mit der Dossiereinreichung vorlegte, fehlen im Dossier entsprechende Analysen für diese Teilpopulation der Studie TECOS und auch der Studie HARMONY 3. Stattdessen legte der pharmazeutische Unternehmer jeweils die Daten der Gesamtpopulation der Studien für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor. Aus den im Dossier vorgelegten Unterlagen lässt sich jedoch die für die Fixkombination relevante Patientengruppe (Patienten, die ausschließlich eine Metformindosis ≥ 1 700 mg erhielten) aus der Gesamtstudie nicht extrahieren. In seiner schriftlichen Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer Daten der Teilpopulation der Studie TECOS nach, die laut Angaben des Unternehmers den Patienten entsprechen, die gemäß Zulassung mit der Fixkombination Sitagliptin/Meformin behandelt wurden. Um die Befristungsauflagen vom Erstbeschluss zu erfüllen, hätten die Daten der relevanten Teilpopulation für Sitagliptin/Metformin jedoch schon fristgemäß zur Dossiereinreichung vorliegen müssen. Die erst mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Unterlagen werden folglich nicht für die Nutzenbewertung

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin berücksichtigt. Insgesamt liegen für Patienten aus der Studie TECOS, die einen entsprechend zulassungskonformen Einsatz der Fixkombination von Sitagliptin/Metformin erhielten, keine Daten vor. Die Studie kann somit für die Ableitung eines Zusatznutzens sowie für die Beantwortung der offenen Fragestellungen nicht herangezogen werden.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G. Addendum zum Auftrag A13-03 (Sitagliptin/Metformin) Stand 29.08.2013. Zugriff am: 17.10.2016. URL: https://www.iqwig.de/download/A13-29_Addendum-zum-Auftrag-A13-03_Sitagliptin-Metformin.pdf.

Anhang

Anlage 1 der schriftlichen Stellungnahme von MSD
zur Dossierbewertung von Sitagliptin/Metformin (A16-45)

Sitagliptin/Metformin als Festkombination (Janumet®, Velmetia®)

Subgruppenanalyse nach Metformindosis
für die Studie HARMONY 3

Zusammenfassung

In der Dossierbewertung für Sitagliptin/Metformin als Festkombination wird die fehlende Auswertung zur zulassungskonformen Metformindosis (< 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) der Studie HARMONY 3 kommentiert.

Trotz intensiver Interaktion mit dem Datenhalter GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG über die Plattform ClinicalDataRequest.com (Abbildung 1) war bisher keine zeitnahe Bereitstellung des Datensatzes zur Auswertung durch MSD möglich (Abbildung 2).

Abbildung 1: Kommunikation über die ClinicalDataRequest.com Plattform

Email notifications

This area provides you with communications and notifications from the System.
To respond to requests for additional information use the "Provide requested information" tab.

Type	Created	To/With	Subject
Email	17 Oct 2016	rainer.woker@msd.de	Research Proposal 1593 - HARMONY 3 (Enquiry 1577) - Data Sharing Agreement Sent
Email	12 Oct 2016	rainer.woker@msd.de	Research Proposal 1593 - HARMONY 3 (Enquiry 1577) - There is a message waiting for you
Email	10 Oct 2016	rainer.woker@msd.de	Research Proposal 1593 - HARMONY 3 (Enquiry 1577) - Proposal Outcome
Email	10 Oct 2016	rainer.woker@msd.de	Research Proposal 1593 - HARMONY 3 (Enquiry 1577) - receipt of further information
Email	07 Sep 2016	rainer.woker@msd.de	Research Proposal 1593 - HARMONY 3 (Enquiry 1577) - More information required by the Independent Review Panel
Email	16 Aug 2016	rainer.woker@msd.de	Research Proposal 1593 - HARMONY 3 (Enquiry 1577) Sent for Independent Panel Review
Email	11 Aug 2016	rainer.woker@msd.de	Research Proposal 1593 - HARMONY 3 (Enquiry 1577) - Under Review
Email	05 Aug 2016	rainer.woker@msd.de	Research Proposal 1593 - HARMONY 3 (Enquiry 1577) - Request for further information
Email	05 Aug 2016	rainer.woker@msd.de	Research Proposal 1593 - HARMONY 3 (Enquiry 1577)

Abbildung 2: Letzte E-Mail vom 17. Oktober 2016, die MSD bezüglich der Datenanfrage erhalten hat

Email 17 Oct 2016 rainer.woker@msd.de Research Proposal 1593 - HARMONY 3 (Enquiry 1577) - Data Sharing Agreement Sent

From: no-reply@idea-point.com

CC:

Body: Dear Rainer Woker,

Further to our notification to you that the Independent Review Panel has approved your research proposal, **please find the Data Sharing Agreement for your review and signature.**

This can be accessed by opening your research proposal and going to the "Attachments" tab. *(Click* this link **https://www.clinicalstudydatarequest.com/Details.aspx?IdeaID=1593**, or go to the **"My Requests"** tab on the Request Site to open your proposal.)

Please **download** the Data Sharing Agreement, **print, sign** and scan the signed document. Please **add it to the request site as an attachment** by opening your research proposal and following the uploading instructions under the Attachments tab. It will then be signed by the Sponsor and added back as an attachment for you to print for your records.

If you are experiencing difficulties uploading your attachment to the proposal please send an email to support@clinicalstudydatarequest.com including the Research Proposal ID 1593.

If you have any **questions prior to signing**, please open the research proposal (see link above) and **enter your questions in the text box under "Contact Administrator" tab.**

As explained in our previous correspondence, the study requested is a CDISC study and will take longer than usual to anonymise. We aim to have the data ready within 6 weeks of receiving the signed Data Sharing Agreement. We will notify you when the data and documents are accessible within the Data Access system.

Kind Regards,
Data Sharing Team

Anlage 2 der schriftlichen Stellungnahme von MSD
zur Dossierbewertung von Sitagliptin/Metformin (A16-45)

Sitagliptin/Metformin als Festkombination (Janumet®, Velmetia®)

Subgruppenanalyse nach Metformindosis
für die Studie P260

Zusammenfassung

In der Dossierbewertung für Sitagliptin/Metformin als Festkombination merkt das IQWiG für die Studie P260 an, dass die gewählte Methode der Subgruppenanalysen für das Merkmal Metformindosis nicht adäquat sei. Die im Dossier vorgelegte Subgruppenanalyse berücksichtigt ausschließlich die Patienten, die Metformin erhalten haben und teilt diese in die beiden Gruppen „Metformin < 1700mg/Tag“ und „Metformin ≥ 1700 mg/Tag“ ein. Patienten, die kein Metformin erhielten, blieben unberücksichtigt.

Im Folgenden werden die Subgruppenanalysen basierend auf allen Patienten, also auch die, die kein Metformin erhielten, dargestellt. Es werden dazu die zwei Gruppen „kein Metformin oder Metformin < 1700 mg/Tag“ und „Metformin ≥ 1700 mg/Tag“ unterschieden.

Die Subgruppenanalyse wird für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie P260 post hoc durchgeführt. Ergeben sich bei der Betrachtung der Subgruppen keine Anzeichen für deutliche Effektunterschiede, wird überprüft, ob die Gesamtstudienergebnisse für die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin in der Fixkombination berücksichtigt werden können. Diese Überprüfung erfolgt auf Basis des p-Werts für den Interaktionstest zwischen den Subgruppen und auf Basis eines Vergleichs der Lage der Effektschätzer. Ergibt der Interaktionstest kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$) und unterscheiden sich die Subgruppenergebnisse nicht wesentlich von denen der Studienpopulation, ist es möglich, den Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin in der Fixkombination über die Gesamtstudienergebnisse zu quantifizieren.

Die in dieser Stellungnahme nachgereichten Subgruppenanalysen für die Studie P260 zeigen für keinen der genannten patientenrelevanten Endpunkte einen Beleg auf Effektmodifikation (siehe Tabelle 1). Nach Ansicht von MSD ist es somit möglich, den Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin in der Fixkombination zusätzlich zu Insulin über die Gesamtstudienergebnissen zu quantifizieren.

Tabelle 1: Subgruppenanalyse nach Metformindosis der patientenrelevanten Endpunkte für Studie P260

Studie: P260		**Sitagliptin + Insulin[a] (+/- Metformin)**		**Insulin[a] (+/- Metformin)**		**Sitagliptin + Insulin[a] (+/- Metformin) vs. Insulin[a] (+/- Metformin)**		
Mortalität		**N[b]**	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95% KI]**	**p-Wert[d]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Gesamtmortalität	Gesamtpopulation	329	2 (0,6)	329	1 (0,3)	1,95 [0,20; 18,83]	0,683	
	Kein MF oder MF < 1700 mg	80	0 (0,0)	76	0 (0,0)	-	-	-
	MF ≥ 1700 mg	249	2 (0,8)	253	1 (0,4)	1,98 [0,21; 19,17]	0,601	
Morbidität		**N[b]**	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95% KI]**	**p-Wert[d]**	
Adjudizierte kardiale Morbidität	Gesamtpopulation	329	1 (0,3)	329	2 (0,6)	0,51 [0,05; 4,94]	0,683	
	Kein MF oder MF < 1700 mg	80	1 (1,3)	76	0 (0,0)	7,03 [0,14; 354,68]	0,515	0,11 (61,3 %)
	MF ≥ 1700 mg	249	0 (0,0)	253	2 (0,8)	0,14 [0,01; 2,20]	0,211	
Adjudizierte zerebrale Morbidität	Gesamtpopulation	329	1 (0,3)	329	0 (0,0)	7,39 [0,15; 372,38]	0,530	
	Kein MF oder MF < 1700 mg	80	0 (0,0)	76	0 (0,0)	-	-	-
	MF ≥ 1700 mg	249	1 (0,4)	253	0 (0,0)	7,51 [0,15; 378,46]	0,369	
Hypoglykämien		**N[b]**	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95% KI]**	**p-Wert[d]**	
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	Gesamtpopulation	329	83 (25,2)	329	116 (35,3)	0,72 [0,56; 0,91]	0,006	
	Kein MF oder MF < 1700 mg	80	17 (21,3)	76	21 (27,6)	0,77 [0,44; 1,34]	0,529	0,78
	MF ≥ 1700 mg	249	66 (26,5)	253	95 (37,5)	0,71 [0,54; 0,92]	0,008	(0,0 %)

Studie: P260		**Sitagliptin + Insulin[a] (+/- Metformin)**		**Insulin[a] (+/- Metformin)**		**Sitagliptin + Insulin[a] (+/- Metformin) vs. Insulin[a] (+/- Metformin)**		
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	Gesamtpopulation	329	22 (6,7)	329	35 (10,6)	0,63 [0,38; 1,05]	0,075	
	Kein MF oder MF < 1700 mg	80	7 (8,8)	76	7 (9,2)	0,95 [0,35; 2,58]	0,974	0,35
	MF ≥ 1700 mg	249	15 (6,0)	253	28 (11,1)	0,54 [0,30; 0,99]	0,045	(0,0 %)
Schwere Hypoglykämien[e]	Gesamtpopulation	329	10 (3,0)	329	13 (4,0)	0,77 [0,34; 1,73]	0,564	
	Kein MF oder MF < 1700 mg	80	2 (2,5)	76	3 (4,0)	0,63 [0,11; 3,69]	0,710	0,81
	MF ≥ 1700 mg	249	8 (3,2)	253	10 (4,0)	0,81 [0,33; 2,03]	0,712	(0,0 %)
Schwerwiegende Hypoglykämien[f]	Gesamtpopulation	329	4 (1,2)	329	4 (1,2)	1,00 [0,25; 3,96]	> 0,999	
	Kein MF oder MF < 1700 mg	80	0 (0,0)	76	0 (0,0)	-	-	-
	MF ≥ 1700 mg	249	4 (1,6)	253	4 (1,6)	1,02 [0,26; 4,02]	> 0,999	
Unerwünschte Ereignisse		**N[b]**	**n (%)**	**N[b]**	**n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[c] [95% KI]**	**p-Wert[d]**	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Gesamtpopulation	329	213 (64,7)	329	230 (69,9)	0,93 [0,83; 1,03]	0,212	
	Kein MF oder MF < 1700 mg	80	51 (63,8)	76	55 (72,4)	0,88 [0,71; 1,09]	0,258	0,60
	MF ≥ 1700 mg	249	162 (65,1)	253	175 (69,2)	0,94 [0,83; 1,06]	0,530	(0,0 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Gesamtpopulation	329	13 (4,0)	329	12 (3,6)	1,08 [0,50; 2,34]	0,899	
	Kein MF oder MF < 1700 mg	80	2 (2,5)	76	2 (2,6)	0,95 [0,14; 6,58]	> 0,999	0,88
	MF ≥ 1700 mg	249	11 (4,4)	253	10 (4,0)	1,12 [0,47; 2,69]	0,848	(0,0 %)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Gesamtpopulation	329	6 (1,8)	329	6 (1,8)	1,00 [0,33; 3,07]	> 0,999	
	Kein MF oder MF < 1700 mg	80	4 (5,0)	76	3 (4,0)	1,27 [0,29; 5,47]	0,807	0,59
	MF ≥ 1700 mg	249	2 (0,8)	253	3 (1,2)	0,68 [0,12; 3,95]	0,753	(0,0 %)

Studie: P260	Sitagliptin + Insulin[a] (+/- Metformin)	Insulin[a] (+/- Metformin)	Sitagliptin + Insulin[a] (+/- Metformin) vs. Insulin[a] (+/- Metformin)

a: Intensivierung der Insulintherapie
b: Anzahl an Patienten: All-Patients-as-Treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.
d: CSZ-Methode
e: Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten oder mit neuroglykoperischen Symptomen einhergingen (d.h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
f: Hypoglykämien, die medizinische Maßnahmen erforderten und/oder mit neuroglykoperischen Symptomen einhergingen (d.h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.

KI: Konfidenzintervall; MF: Metformin.

Anlage 3 der schriftlichen Stellungnahme von MSD
zur Dossierbewertung von Sitagliptin/Metformin (A16-45)

Sitagliptin/Metformin als Festkombination (Janumet®, Velmetia®)

Subgruppenanalyse nach Metformindosis und Nierenfunktionsstatus
für die Studie TECOS

Zusammenfassung

In der Dossierbewertung für Sitagliptin/Metformin als Festkombination merkt das IQWiG an, dass die Eignung der vorgelegten Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS für den Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit und des generellen Sicherheitsprofils der Fixkombination Sitagliptin/Metformin nicht geeignet sei. Demnach fehle der Nachweis der Übertragbarkeit der Gesamtstudienergebnisse auf die Population mit einer zulassungskonformen Anwendung der Fixkombination Sitagliptin/Metformin.

Für die hiermit in dieser Stellungnahme nachgereichten Subgruppenanalysen wurde zwischen der zulassungskonform behandelten Patientengruppe „Metformin ≥ 1700 mg/Tag und eGFR ≥ 60ml/min“ und dem Rest der Studienpopulation unterschieden. Die Subgruppenanalyse wird für alle relevanten TECOS Endpunkte post hoc durchgeführt. Ergeben sich bei der Betrachtung der Subgruppen keine Anzeichen für deutliche Effektunterschiede, wird überprüft, ob die Gesamtstudienergebnisse für die Ableitung von Aussagen zur kardiovaskulären Sicherheit von Sitagliptin berücksichtigt werden können. Diese Überprüfung erfolgt auf Basis des p-Werts für den Interaktionstest zwischen den Subgruppen und auf Basis eines Vergleichs der Lage der Effektschätzer. Ergibt der Interaktionstest kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p \geq 0{,}05$) und unterscheiden sich die Subgruppenergebnisse nicht wesentlich von denen der Studienpopulation, ist es möglich, die kardiovaskuläre Sicherheit von Sitagliptin über die Gesamtstudienergebnisse zu quantifizieren.

Tabelle 1 zeigt, dass für keinen der Endpunkte in dieser Subgruppenanalyse ein Beleg auf Effektmodifikation vorliegt. Somit bestätigen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, dass die kardiovaskuläre Sicherheit von der zulassungskonformen Anwendung der Fixkombination Sitagliptin/Metformin unbeeinflusst bleibt. Nach Ansicht von MSD wird mit der TECOS Studie der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit somit auch für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin erbracht.

Tabelle 2: Subgruppenanalyse nach Metformindosis der patientenrelevanten Endpunkte für die Studie TECOS

Studie TECOS		**Sitagliptin**		**Placebo**		**Sitagliptin vs. Placebo**		
Mortalität		**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Gesamtmortalität	Gesamtpopulation	7.332	547 (7,5)	7.339	537 (7,3)	1,01 [0,90; 1,14]	0,875	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m²	2.709	154 (5,7)	2.775	153 (5,5)	1,02 [0,82; 1,28]	0,862[q]	0,893 (0,00%)
	Rest der Studienpopulation	4.623	393 (8,5)	4.564	384 (8,4)	1,00 [0,87; 1,15]	0,981[q]	
Kardiovaskulärer Tod[d]	Gesamtpopulation	7.332	380 (5,2)	7.339	366 (5,0)	1,03 [0,89; 1,19]	0,711	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m²	2.709	108 (4,0)	2.775	103 (3,7)	1,07 [0,82; 1,40]	0,630[q]	0,717 (0,00%)
	Rest der Studienpopulation	4.632	272 (5,9)	4.564	263 (5,8)	1,01 [0,85; 1,19]	0,931[q]	
Morbidität		**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
MACE Plus[e]	Gesamtpopulation	7.332	839 (11,4)	7.339	851 (11,6)	0,98 [0,89; 1,08]	< 0,001[f] (0,645)[g]	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m²	2.709	266 (9,8)	2.775	264 (9,5)	1,03 [0,86; 1,22]	0,775[q]	0,489 (0,00%)
	Rest der Studienpopulation	4.632	573 (12,4)	4.564	587 (12,9)	0,95 [0,85; 1,07]	0,416[q]	
MACE[h]	Gesamtpopulation	7.332	745 (10,2)	7.339	746 (10,2)	0,99 [0,89; 1,10]	< 0,001[f] (0,844)[g]	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m²	2.709	229 (8,5)	2.775	223 (8,0)	1,05 [0,87; 1,26]	0,633[q]	0,461 (0,00%)
	Rest der Studienpopulation	4.623	516 (11,2)	4.564	523 (11,5)	0,96 [0,85; 1,09]	0,537[q]	

Studie TECOS		Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo		
Kardiovaskuläre Ereignisse		**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Myokardinfarkt[i]	Gesamtpopulation	7.332	300 (4,1)	7.339	316 (4,3)	0,95 [0,81; 1,11]	0,487	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m²	2.709	93 (3,4)	2.775	104 (3,7)	0,91 [0,69; 1,20]	0,508[q]	0,753 (0,00%)
	Rest der Studienpopulation	4.632	207 (4,5)	4.564	212 (4,6)	0,96 [0,79; 1,16]	0,681[q]	
Schlaganfall[i]	Gesamtpopulation	7.332	178 (2,4)	7.339	183 (2,5)	0,97 [0,79; 1,19]	0,760	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m²	2.709	57 (2,1)	2.775	53 (1,9)	1,10 [0,76; 1,61]	0,602[q]	0,398 (0,00%)
	Rest der Studienpopulation	4.632	121 (2,6)	4.564	130 (2,8)	0,91 [0,71; 1,17]	0,457[q]	
Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris	Gesamtpopulation	7.332	116 (1,6)	7.339	129 (1,8)	0,90 [0,70; 1,16]	0,419	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m²	2.709	44 (1,6)	2.775	51 (1,8)	0,88 [0,59; 1,31]	0,528[q]	0,866 (0,00%)
	Rest der Studienpopulation	4.623	72 (1,6)	4.564	78 (1,7)	0,92 [0,67; 1,26]	0,601[q]	
Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz	Gesamtpopulation	7.332	228 (3,1)	7.339	229 (3,1)	1,00 [0,83; 1,20]	0,983	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m²	2.709	68 (2,5)	2.775	70 (2,5)	0,97 [0,70; 1,36]	0,877[q]	0,864 (0,00%)
	Rest der Studienpopulation	4.623	160 (3,5)	4.564	159 (3,5)	1,01 [0,81; 1,26]	0,939[q]	
Diabetische Folgekomplikationen		**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[j] [95 %-KI]**	**p-Wert[k]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Amputation[l]	Gesamtpopulation	7.313	60 (0,8)	7.319	66 (0,9)	0,91 [0,64; 1,29][m]	0,682[m]	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m²	2.703	19 (0,7)	2.773	25 (0,9)	0,78 [0,43; 1,41]	0,451[q]	0,531 (0,00%)

Studie TECOS		Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo		
	Rest der Studienpopulation	4.610	41 (0,9)	4.546	41 (0,9)	0,99 [0,64; 1,52]	>0,999[q]	
Gangrän[l]	Gesamtpopulation	7.314	45 (0,6)	7.319	52 (0,7)	0,87 [0,58; 1,29][m]	0,528[m]	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m^2	2.703	9 (0,3)	2.773	15 (0,5)	0,62 [0,28; 1,38]	0,307[q]	0,357 (0,00%)
	Rest der Studienpopulation	4.611	36 (0,8)	4.546	37 (0,8)	0,96 [0,60; 1,52]	0,907[q]	
Retinopathie[l]	Gesamtpopulation	7.314	205 (2,8)	7.319	158 (2,2)	1,30 [1,06; 1,59][m]	0,012[m]	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m^2	2.703	83 (3,1)	2.772	57 (2,1)	1,49 [1,07; 2,08]	0,020[q]	0,294 (9,15%)
	Rest der Studienpopulation	4.611	122 (2,6)	4.546	101 (2,2)	1,19 [0.92; 1,55]	0,198[q]	
Diabetesbedingte Erblindung[l]	Gesamtpopulation	7.314	24 (0,3)	7.319	25 (0,3)	0,96 [0,55;1,68][m]	0,933[m]	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m^2	2.703	4 (0,1)	2.773	9 (0,3)	0,47 [0,16; 1,41]	0,267[q]	0,141 (53,88%)
	Rest der Studienpopulation	4.611	20 (0,4)	4.546	16 (0,4)	1,23 [0,64; 2,37]	0,617[q]	
Nierenversagen[l]	Gesamtpopulation	7.312	100 (1,4)	7.318	111 (1,5)	0,90 [0,69; 1,18][m]	0,528[m]	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m^2	2.703	27 (1,0)	2.773	29 (1,0)	0.95 [0,56; 1,62]	0,894[q]	0,788 (0,00%)
	Rest der Studienpopulation	4.609	73 (1,6)	4.545	82 (1,8)	0,88 [0,64; 1,20]	0,419[q]	
Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien[l]	Gesamtpopulation	7.314	74 (1,0)	7.319	100 (1,4)	0,74 [0,55; 1,00][m]	0,049[m]	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m^2	2.703	28 (1,0)	2.773	40 (1,4)	0,72 [0,44; 1,16]	0,182[q]	0,874 (0,00%)
	Rest der Studienpopulation	4.611	46 (1,0)	4.546	60 (1,3)	0,75 [0,51; 1,11]	0,171[q]	
Diabetische Neuropathie[l]	Gesamtpopulation	7.314	303 (4,1)	7.318	281 (3,8)	1,08 [0,92; 1,26][m]	0,526[m]	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m^2	2.703	113 (4,2)	2.772	108 (3,9)	1,07 [0,83; 1,39]	0,631[q]	0,957 (0,00%)

Studie TECOS		Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo		
	Rest der Studienpopulation	4.611	190 (4,1)	4.546	173 (3,8)	1,08 [0,88; 1,32]	0,454[q]	
Schwere Hypoglykämien		**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Hazard Ratio[b] [95 % -KI]**	**p-Wert[c]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Schwere Hypoglykämien	Gesamtpopulation	7.332	160 (2,2)	7.339	143 (1,9)	1,12 [0,89; 1,40]	0,334	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m^2	2.709	46 (1,7)	2.775	39 (1,4)	1,20 [0,78; 1,84]	0,402[q]	0,687 (0,00%)
	Rest der Studienpopulation	4.623	114 (2,5)	4.564	104 (2,3)	1,08 [0,83; 1,41]	0,559[q]	
Unerwünschte Ereignisse		**N[n]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[n]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Risikodifferenz[o] [95 % -KI]**	**p-Wert[k]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Unerwünschte Ereignisse	Gesamtpopulation	7,266	1.015 (14,0)	7.274	995 (13,7)	0,29 [-0,83; 1,41]	0,606	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m^2	2688	385 (14,3)	2761	354 (12,8)	1,50 [-0,32; 3,33]	0,109[q]	0,099 (63,16%)
	Rest der Studienpopulation	4578	630 (13,8)	4513	641 (14,2)	-0,44 [-1,87; 0,98]	0,535[q]	
Schwerwiegende uner-wünschte Ereignisse	Gesamtpopulation	7,266	928 (12,8)	7.274	909 (12,5)	0,28 [-0,81; 1,36]	0,609	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m^2	2688	359 (13,4)	2761	325 (11,8)	1,58 [-0,18; 3,35]	0,075[q]	0,065 (70,52%)
	Rest der Studienpopulation	4578	569 (12,4)	4513	584 (12,9)	-0,51 [-1,88; 0,86]	0,459[q]	
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Gesamtpopulation	7,266	176 (2,4)	7.274	173 (2,4)	0,04 [-0,46; 0,54]	0,850	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m^2	2688	58 (2,2)	2761	57 (2,1)	0,09 [-0,68; 0,87]	0,814[q]	0,868 (0,00%)
	Rest der Studienpopulation	4578	118 (2,6)	4513	116 (2,6)	0,01 [-0,65; 0,66]	0,974[q]	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		**N[a]**	**Patienten mit Ereignis**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis**	**Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio[j]**	**p-Wert[k]**	**p-Wert für Interaktions-**

Studie TECOS		**Sitagliptin**		**Placebo**		**Sitagliptin vs. Placebo**		
			n (%)		**n (%)**	**[95 %-KI]**		**test (I^2)**
Pankreatitis[l]	Gesamtpopulation	7.332	23 (0,3)	7.339	12 (0,2)	1,93 [0,96; 3,88]	0,065	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m²	2.709	10 (0,4)	2.775	3 (0,1)	3,01 [1,02; 8,95]	0,054[q]	0,283 (13,23%)
	Rest der Studienpopulation	4.623	13 (0,3)	4.564	9 (0,2)	1,42 [0,62; 3,28]	0,523[q]	
Infektionen[l]	Gesamtpopulation	7.314	1.344 (18,4)	7.318	1.297 (17,7)	1,04 [0,97; 1,11][m]	0,309[m]	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m²	2.703	501 (18,5)	2.772	482 (17,4)	1,07 [0,95; 1,19]	0,275[q]	0,544 (0,00%)
	Rest der Studienpopulation	4.611	843 (18,3)	4.546	815 (17,9)	1,02 [0,93; 1,11]	0,664[q]	
Hospitalisierungen		**N[a]**	**Anzahl Ereignisse**	**N[a]**	**Anzahl Ereignisse**	**Hazard Ratio[p] [95 %-KI]**	**p-Wert[p]**	**p-Wert für Interaktionstest (I^2)**
Hospitalisierungen	Gesamtpopulation	7.332	4.877	7.339	5.235	0,93 [0,87; 0,99]	0,031	
	Metformin Dosis ≥ 1700 mg/Tag & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m²	2.709	1.637	2.775	1.819	0,92 [0,83; 1,02]	0,115[q]	0,794 (0,00%)
	Rest der Studienpopulation	4.623	3.240	4.564	3.416	0,94 [0,86; 1,02]	0,111[q]	

a: Anzahl an Patienten: Intention to Treat
b: basierend auf dem Cox Proportional Hazards Regression Model, stratifiziert nach Region (nur für die Metformin ≥1700 mg & eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m² Subgruppe)
c: Wald-Statistik
d: Kardiovaskuläre Mortalität berücksichtigt auch Todesfälle mit unbekannter Todesursache.
e: Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt MACE Plus bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris
f: p-Wert für Nicht-Unterlegenheit von Sitagliptin vs. Placebo mit einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze der oberen 95 %-Konfidenzintervallgrenze von 1,30
g: p-Wert für Überlegenheit, wenn Annahme der Nicht-Unterlegenheit erfüllt wurde; Wald-Statistik
h: Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt MACE bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall
i: Tödlich und nicht-tödlich
j: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle
k: p-Wert von Fisher's Exact Test
l: Ereignisse wurden als präspezifizierte diabetische Folgekomplikationen über einen Prüfbogen erhoben
m: CSZ Methode; eigene Berechnung des IQWiG aus der Dossierbewertung von Sitagliptin (A16-44)
n: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated
o: Risikodifferenz für unerwünschte Ereignisse nach Miettinen & Nurminen Methode

Studie TECOS	Sitagliptin	Placebo	Sitagliptin vs. Placebo
p: Anderson Gill Methode basierend auf dem Cox Proportional Hazards Regression Model q: Ein p-Wert einer post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse stellt keine methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese dar. Es erfolgte keine Adjustierung für multiples Testen.			

7.2 Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	14.10.2016
Stellungnahme zu	Sitagliptin/Metformin/ Janumet®, Velmetia®
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Dr. Katharina Thiele Brucknerstraße 1 55127 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Anmerkung:</u> **Blutdruck als patientenrelevanter Endpunkt** Der Endpunkt Blutdrucksenkung wird bisher nicht als patientenrelevanter Endpunkt in Nutzenbewertungen zu Antidiabetika anerkannt. So wurde beispielsweise in der Dossierbewertung A14-02 des IQWiG zum Wirkstoff Dapagliflozin/Metformin festgehalten: *„Mit Ausnahme der Endpunkte HbA1c-Veränderungen, Blutdrucksenkung […] sind die vom pU in seiner Fragestellung genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar.“[1]* § 137f Absatz 2 Satz 2 Nummer 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) entsprechend hat die Behandlung von Patienten nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien oder nach der jeweils besten, verfügbaren Evidenz sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen Versorgungssektors zu erfolgen. Zur Erfüllung dieses Auftrags wurden sog. „Strukturierte Behandlungsprogramme“ oder auch „Disease-Management-Programme (DMP)“ aufgesetzt, die eine möglichst gute und qualitätsgesicherte Behandlung chronisch Kranker in teilnehmenden Arztpraxen gewährleisten sollen. Die Ausgestaltung der Eckpunkte und	Blutdruck- als auch HbA1c-Werte in dem gemäß Leitlinien empfohlenen Zielbereichen stellen zentrale Therapieziele der Diabetes-Therapie dar, werden jedoch als Surrogatparameter angesehen. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM - NutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich jegliche Veränderung der Blutdruck- als auch HbA1c-Werte auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirken

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	regelmäßige Überarbeitung der Richtlinien infolge neuer Evidenz erfolgt durch den G-BA, ggf. unter Beauftragung des IQWiG. Gemeinsames und oberstes Ziel aller Programme sind die Verringerung der mit der chronischen Erkrankung verbundenen Beschwerden, die Verhinderung ihres Fortschreitens (und damit ebenfalls die Vermeidung von Komplikationen, Folgeschäden und Begleiterkrankungen) und die Verbesserung der Lebensqualität chronisch Kranker. Unter den Therapiezielen der DMP Richtlinie für Typ 2 Diabetes mellitus [2] wird die *„Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität“* genannt. Es ist belegt, dass eine Behandlung des Bluthochdrucks das Risiko von mikro- und makrovaskulären Folgen dieser Population reduziert [3]. Untersuchungen zeigen, dass etwa 70% der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter Bluthochdruck leiden und damit ein um das 7,2-fache erhöhtes Mortalitätsrisiko haben [4]. Die Relevanz der Blutdruckeinstellung ist auch im Rahmen der Qualitätssicherung des DMPs widergespiegelt und der erreichte Blutdruck dient dort als Qualitätsziel. Im Rapid Report *„Nutzenbewertung einer langfristigen Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus“* hat das IQWiG einen Beleg für einen Nutzen	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	für die Strategie einer Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich und / oder nicht tödlich) festgestellt.[5] Des Weiteren bemerkt das IQWiG in seiner Dossierbewertung A16-12 zu Empagliflozin: *„Ein wesentlicher Parameter zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren ist der systolische Blutdruck.“* [6] Auch in der Bewertung der multiregionalen kardiovaskulären Endpunktstudie TECOS im Rahmen der vorliegenden Verfahren zu Sitagliptin und der Kombination Sitagliptin/Metformin spielt die Betrachtung des kardiovaskulären Risikofaktors „Blutdruck“ und dessen Entwicklung im Studienverlauf eine wesentliche Rolle zur Beurteilung von regionalen Versorgungsstandards und ihrer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. [7, 8] Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 neben der Einstellung des Blutzuckers auch die Einstellung des Blutdrucks im praktischen Fokus der Behandlung steht. Die Kontrolle des Blutdrucks hat sowohl spürbare alltägliche Relevanz für den Patienten (u.a. Erhöhung der Lebensqualität) als auch eine hohe Auswirkung auf die Prognose des Patienten in Bezug auf Komorbiditäten und kardiovaskuläre Mortalität.	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus den aufgeführten Gründen ergibt sich demnach, dass der Parameter Blutdruck als patientenrelevanter Endpunkt regelhaft in Nutzenbewertungsverfahren zu Antidiabetika anzuerkennen ist.	
	<u>Anmerkung:</u> **Eignung der Studie TECOS für die Nutzenbewertung** Das IQWiG urteilt sowohl für die Monosubstanz Sitagliptin als auch für die Kombination Sitagliptin/Metformin, dass die TECOS Studie nicht geeignet für die Nutzenbewertung ist und begründet dies unter anderem mit dem hohen Anteil an Patienten, für welche die medikamentösen Anpassungsmöglichkeiten in Bezug auf ihren Blutzucker und Bluthochdruck im Rahmen der Studie „offenbar durch die lose Orientierung der „Standardtherapie“ an regionale Gegebenheiten“ nicht ausgeschöpft wurden. Hierdurch sei keine regelhafte The-	Der pharmazeutische Unternehmer hat für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sowohl Studien eingereicht, die bereits zur Erstbewertung vorlagen, als auch neue Daten inklusive der Langzeitstudie TECOS. Die Studien, die bereits für den Erstbeschluss vorlagen, sind allein nicht geeignet, die Fragestellungen aus den Befristungsgründen hinreichend zu beantworten. Folglich lassen sich aus diesen Studien keine Aussagen zur Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Verfahren treffen. Die eingereichten Daten der Studie TECOS, die etwa 14.500 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mindestens einer vaskulären

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rapieeskalation gewährleistet worden. [7, 8] Zum Nachweis eines Zusatznutzens eines Arzneimittels werden von IQWiG und G-BA Studien gefordert, an deren Design besondere Bedingungen geknüpft sind. Eine dieser Forderungen, um den Vorteil des innovativen Arzneimittels gegenüber der herkömmlichen Behandlung (Standardbehandlung) nachvollziehbar abbilden zu können, ist, neben der Präsentation von Langzeitdaten, die Nähe zum Versorgungsalltag. Eine Studie ist als versorgungsalltagsnah anzusehen, wenn das Design eine Behandlung gemäß dem durch lokale Leitlinien definierten Standard zulässt und damit möglichst wenig Einschränkungen und Handlungsvorgaben im Protokoll vorsieht. Dieser Ansatz wird in kardiovaskulären Endpunktstudien zu Diabetes umgesetzt und ermöglicht im Rahmen einer RCT die von	Vorerkrankung[23] einschloss, sind ebenso nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin verwertbar. Etwa 80 % der eingeschlossenen Studienpopulation erhielt Metformin in Vorbehandlung, jedoch ist die genaue Anzahl der Patienten, die entsprechend der Zulassung für das Kombinationspräparat eine Metformin-Dosierung über 1 700 mg/Tag erhielten, aus den Angaben der Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Ein Heranziehen der Gesamtpopulation der Studie TECOS für die Ableitung des Zusatznutzens der Fixkombination Sitagliptin/ Metformin ist daher nicht gerechtfertigt. Obwohl der pharmazeutische Unternehmer für die beiden Studien P803 und P024 die Daten der relevanten Teilpopulation für Sitagliptin/ Metformin bereits mit der Dossiereinreichung vorlegte, fehlen im Dossier entsprechende Analy-

[23] Es musste mindestens einer der nachfolgend definierten, vaskulären Vorerkrankung vorliegen: Koronare Herzkrankheit, ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	IQWiG und G-BA geforderte individuelle Behandlung von Patienten. Ob durch einen Bezug auf Leitlinien in einem Studienprotokoll eine angemessene Behandlung der Patienten dann auch zustande kommt, kann wie auch im Versorgungsalltag selbst, nur durch den behandelnden Arzt und den Patienten sichergestellt und im Ergebnis bewertet werden. Die Verfehlung von Leitlinienempfehlungen in Bezug auf konkrete Zielwerte ist nicht zwangsläufig ein Ausdruck für eine mangelnde Versorgungsalltagsnähe oder eine lose Auslegung von Leitlinienempfehlungen im Rahmen der Studie: In Hinblick auf den Blutdruck ist im DMP Diabetes mellitus Typ 2 ein Zielwert von <140/90 mmHg vorgegeben [2]. Auch das IQWiG sieht bei Betrachtung des systolischen Blutdrucks einen Eskalationsbedarf der Therapie bei einem Wert über 140 mmHg. [6] Das Fazit des IQWiG zu den Ergebnisse der TECOS Studie in Be-	sen für diese Teilpopulation der Studie TECOS und auch der Studie HARMONY 3. Stattdessen legte der pharmazeutische Unternehmer jeweils die Daten der Gesamtpopulation der Studien für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor. Aus den im Dossier vorgelegten Unterlagen lässt sich jedoch die für die Fixkombination relevante Patientengruppe (Patienten, die ausschließlich eine Metformindosis ≥ 1 700 mg erhielten) aus der Gesamtstudie nicht extrahieren. In seiner schriftlichen Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer Daten der Teilpopulation der Studie TECOS nach, die laut Angaben des Unternehmers den Patienten entsprechen, die gemäß Zulassung mit der Fixkombination Sitagliptin/Metformin behandelt wurden. Um die Befristungsauflagen vom Erstbeschluss zu erfüllen, hätten die Daten der relevanten Teilpopulation für Sitagliptin/Metformin jedoch schon fristgemäß zur Dossiereinreichung vorliegen müssen. Die erst mit der schriftlichen Stellungnahme einge-

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zug auf die antihypertensive Therapie lautet: „*Es wird aber deutlich, dass nahezu 40 % aller Patienten zu Studienbeginn bereits einen systolischen Blutdruck ≥ 140 mmHg aufwiesen und damit außerhalb des empfohlenen Blutdruck-Zielkorridor entsprechend der nationalen Versorgungsleitlinie der BÄK lagen. Diese Situation verbesserte sich auch nicht wesentlich im weiteren Studienverlauf. Für einen relevanten Anteil der Patienten bestand also zu Studienbeginn und im weiteren Studienverlauf die Notwendigkeit einer Einleitung bzw. Eskalation einer antihypertensiven Therapie.*“ [8] Vergleicht man den Anteil an Patienten mit Werten > 140 mmHg in der Studie TECOS mit der DMP Evaluation der KV Nordrhein [9], so ist festzustellen, dass der Anteil der Patienten, die das Behandlungsziel < 140/90 mmHg nicht erreichen in der gleichen Größenordnung liegt: 41,5 % in der DMP-Population vs. etwa 40 % der Studienpopulation.	reichten Unterlagen werden folglich nicht für die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin berücksichtigt. Insgesamt liegen für Patienten aus der Studie TECOS, die einen entsprechend zulassungskonformen Einsatz der Fixkombination von Sitagliptin/Metformin erhielten, keine Daten vor. Die Studie kann somit für die Ableitung eines Zusatznutzens sowie für die Beantwortung der offenen Fragestellungen nicht herangezogen werden. Auf Basis der Ergebnisse aus den Studien P803 und P024 wurde im Erstbeschluss ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin ausgesprochen und dieser Beschluss wurde aufgrund der genannten Unsicherheiten befristet. Da der pharmazeutische Unternehmer für die erneute Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin nach Fristablauf keine adäquaten Auswertungen, die über die Daten des Erstbeschlusses hinausgehen, vorlegte, können die offenen Fragestellungen für die Wirkstoffkombina-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Geht man davon aus, dass Patienten entsprechend ihrer individuellen Bedürfnisse und Risikofaktoren behandelt werden sollten, denn so lautet die Forderung von IQWiG und G-BA in Bezug auf die geforderten Studiendesigns, müsste auch eine patientenindividuelle Prüfung dahingehend erfolgen, ob bei den Patienten, deren Blutdruckwerte nicht in der Norm lagen, die Blutdrucksenkung ein erklärtes Ziel war oder zugunsten anderer Morbiditäten zurückgestellt worden ist. Ein solches Vorgehen entspricht auch dem aktualisierten DMP zu Diabetes mellitus Typ 2. [2] Zitat aus den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der DMP-Anforderungen Richtlinie: „*Auch kann eine Priorisierung der Behandlungsziele erforderlich sein, welche ggf. auch zu dem Verzicht einer Arzneimittelverordnung führen kann. Diesbezüglich existieren aufgrund der individuell unterschiedlichen Fallkonstellationen keine generalisierbaren Leitlinienempfehlungen*.“[10]	tion Sitagliptin/Metformin weiterhin nicht beantwortet werden. Für die Studien TECOS und HARMONY 3 hätten im Dossier bereits Auswertungen für die Teilpopulation vorliegen müssen, die entsprechend der Fixkombination Sitagliptin/Metformin eine Metformin-Tagesdosis von mindestens 1,700 mg erhalten haben. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation ist nicht auszugehen, weshalb ein Heranziehen der Ergebnisse der Gesamtpopulationen zur Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin nicht gerechtfertigt ist. Die geforderten Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil zur Beantwortung der Fragestellungen der Befristung liegen somit für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin nicht vor. Die Daten aus dem Erstbeschluss allein sind nicht hinreichend um erneut von einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen auszugehen. In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA fest, dass für die Zwei-

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG und als Limitation der Studie TECOS genannt, ist die heterogene Versorgungsqualität, die sich in den regionalen Unterschieden der Ergebnisse in Bezug auf den HbA1c-Verlauf und den Verlauf des Blutdrucks widerspiegelt: *"Bei einer Studie wie der Studie TECOS, bei der keine definierte Vergleichstherapie eingesetzt wurde, sondern die jeweils übliche Behandlung unter Berücksichtigung lokaler Leitlinien erfolgen soll, ist damit eine Übertragbarkeit der Gesamtergebnisse auf deutsche Verhältnisse nicht sichergestellt."* [8] Gerade die vom IQWiG kritisierten regionalen Unterschiede in den Ergebnissen zeugen davon, dass die TECOS Studie in den jeweiligen durch lokale Leitlinien geprägten Versorgungsalltag eingebettet war. Die globalen Ergebnisse sind daher aus dieser Sicht valide und bedeuten per se noch keine Limitation der Studie. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	fachkombination Sitagliptin/ Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die TECOS Studie erfüllt nicht nur die Forderung nach Langzeitdaten sondern auch die Forderung einer praxisnahen, patienten- individuellen Behandlung. Der Fakt, dass ein Teil der Patienten ggf. nach Leitlinie einer weiteren Therapieeskalation bedurft hätte, ist somit kein Mangel im Design der Studie TECOS sondern liegt vielmehr im Leben und Umsetzen von Leitlinien im Versorgungsalltag. Die Ergebnisse der TECOS Studie und die zukünftiger kardiovaskulärer Endpunktstudien sollten in ihrer Gesamtheit als wichtige Hinweise und Aussagen für die Versorgungsqualität und die Behandlung von Menschen mit Typ 2 Diabetes und assoziierten (kardiovaskulären) Komorbiditäten weltweit anerkannt werden und als Grundlage für eine Diskussion dienen, deren Ziel es sein sollte, Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus bestmöglich zu versorgen.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte-Nr. 220. Auftrag A14-07. Version 1.0. Stand 12.05.2014. Adresse: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/103/#tab/nutzenbewertung. Aufgerufen am: 15.06.2016.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie: Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2) und Änderung der Anlage 8 (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 – Dokumentation). Adresse: https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2466/. Aufgerufen am: 15.06.2016.

3. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ. 1998;317(7160):703-713.

4. Remonti L. R., Dias S., Leitao C.B., Kramer C.K., Klassman L.P., Welton N.J., Ades A.E., Gross J.L. Classes of antihypertensive agents and mortality in hypertensive patients with type 2 diabetes—network meta-analysis of randomized trials. J Diabetes Complications. 2016;2016 Apr 29. pii: S1056-8727(16)30119-2. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.04.020.

5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung einer langfristigen Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus. Rapid Report. IQWiG-Berichte-Nr. 135. Auftrag A05-10. Version 1.1. Stand 04.04.2013. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A05-10_RR_Version_1-1_Blutdrucksenkung_in_den_unteren_normotonen_Bereich_bei_Diabetikern.pdf. Aufgerufen am: 14.06.2016.

6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Empagliflozin-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte-Nr. 399. Auftrag 16-12. Version 1.0. Stand 30.05.2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1377/2016-05-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin.pdf. Aufgerufen am: 14.06.2016.

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im, Gesundheitswesen. Sitagliptin/Metformin-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V-Ablauf Befristung. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1595/2016-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Sitagliptin-Metformin-D-246.pdf. Aufgerufen am: 11.10.2016.

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V-Ablauf Befristung. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1557/2016-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Sitagliptin_D-245.pdf. Aufgerufen am: 11.10.2016.

9. Hagen B., Groos S., Kretschmann J., Weber A., Altenhofen L.,. Qualitätssicherungsbericht 2014, Disease-Management-Programme in Nordrhein. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung. Adresse: https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp14.pdf. Aufgerufen am: 15.06.2016.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie: Änderung der Anlage 1(DMP Diabetes mellitus Typ 2) und Änderung der Anlage 8 (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 – Dokumentation) (21. Januar 2016). Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3633/2016-01-21_DMP-A-RL_Diabetes-Typ2_Anlage-1-u-8_TrG.pdf. Aufgerufen am: 16.06.2016.

7.3 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	24.10.2016
Stellungnahme zu	**Sitagliptin/Metformin (Janumet®, Velmetia®)** G-BA Verfahren *2016-07-01-D-246* IQWiG-Berichte – Nr. 445, Auftrag A16-45, Version 1.0, Stand: 30.09.2016
Stellungnahme von	**Lilly Deutschland GmbH** Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 04.10.2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Sitagliptin/Metformin (Janumet®, Velmetia®). Das IQWiG gibt auf S. 5 seines Berichts zu Sitagliptin/Metformin an, dass die Studie TECOS, in welcher die kardiovaskuläre Sicherheit des Wirkstoffs bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen überprüft wurde, nicht geeignet sei, um Aussagen für dessen Bewertung abzuleiten (IQWiG 2016). Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Insulin lispro (Humalog®) und den Humaninsulinen Huminsulin® Normal, Huminsulin® Basal (NPH) und Huminsulin® Profil III nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Sitagliptin/Metformin. Am 30.06.2016 hat MSH SHARP & DOHME das zweite Dossier für Sitagliptin/Metformin zur frühen Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht. Grundlage der erneuten Nutzenbewertung sind insbesondere Ergebnisse der neu vorgelegten Studie TECOS. In dieser Studie werden kardi-	Der pharmazeutische Unternehmer hat für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sowohl Studien eingereicht, die bereits zur Erstbewertung vorlagen, als auch neue Daten inklusive der Langzeitstudie TECOS. Die Studien, die bereits für den Erstbeschluss vorlagen, sind allein nicht geeignet, die Fragestellungen aus den Befristungsgründen hinreichend zu beantworten. Folglich lassen sich aus diesen Studien keine Aussagen zur Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Verfahren treffen. Die eingereichten Daten der Studie TECOS, die etwa 14.500 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mindestens einer vaskulären Vorerkrankung[24] einschloss, sind ebenso nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin verwertbar. Etwa 80 % der eingeschlossenen Studienpopulation erhielt Metformin in Vorbehandlung, jedoch ist die genaue Anzahl der Patienten, die entsprechend der Zulassung für das Kombinationspräparat eine Metformin-Dosierung über 1 700 mg/Tag erhielten, aus den Angaben der Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Ein Heranziehen der Gesamtpopulation der Studie TECOS für die Ableitung des Zusatznutzens der Fixkombina-

[24] Es musste mindestens einer der nachfolgend definierten, vaskulären Vorerkrankung vorliegen: Koronare Herzkrankheit, ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ovaskuläre Endpunkte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehenden vaskulären Vorerkrankungen untersucht. Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft, der sich in den geltenden Leitlinien widerspiegelt, stellen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit bereits vorliegenden kardiovaskulären Erkrankungen eine besonders vulnerable und damit Hochrisiko-Patientengruppe dar. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 haben generell ein doppelt so hohes Risiko an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben wie Menschen ohne Diabetes. Ist es in der Vorgeschichte bereits zu einem kardiovaskulären Ereignis gekommen, vervierfacht sich dieses Risiko (Emerging Risk Factors Collaboration 2015) So werden mehr als 50 Prozent der Todesfälle bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 durch Herz-Kreislauf-Komplikationen verursacht. Die NVL Diabetes verlangt daher, die Abwägung zwischen Nutzen und Schaden der einzusetzenden Therapie auch im Hinblick auf die Patientensicherheit zu treffen (BÄK et al. 2013). So wurden auch in vorherigen Beschlüssen kardiovaskuläre Ereignisse vom G-BA als patientenrelevante Endpunkte bewertet (vgl. z.B. G-BA 2016). Die Ergebnisse der TECOS-Studie zeigen, dass die Behandlung mit Sitagliptin/Metformin im Gegensatz zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Standardtherapie das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder andere Nebenwirkungen nicht erhöht.	tion Sitagliptin/ Metformin ist daher nicht gerechtfertigt. Obwohl der pharmazeutische Unternehmer für die beiden Studien P803 und P024 die Daten der relevanten Teilpopulation für Sitagliptin/ Metformin bereits mit der Dossiereinreichung vorlegte, fehlen im Dossier entsprechende Analysen für diese Teilpopulation der Studie TECOS und auch der Studie HARMONY 3. Stattdessen legte der pharmazeutische Unternehmer jeweils die Daten der Gesamtpopulation der Studien für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor. Aus den im Dossier vorgelegten Unterlagen lässt sich jedoch die für die Fixkombination relevante Patientengruppe (Patienten, die ausschließlich eine Metformindosis ≥ 1 700 mg erhielten) aus der Gesamtstudie nicht extrahieren. In seiner schriftlichen Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer Daten der Teilpopulation der Studie TECOS nach, die laut Angaben des Unternehmers den Patienten entsprechen, die gemäß Zulassung mit der Fixkombination Sitagliptin/Meformin behandelt wurden. Um die Befristungsauflagen vom Erstbeschluss zu erfüllen, hätten die Daten der relevanten Teilpopulation für Sitagliptin/Metformin jedoch schon fristgemäß zur Dossiereinreichung vorliegen müssen. Die erst mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Unterlagen werden folglich nicht für die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin berücksichtigt. Insgesamt liegen für Patienten aus der Studie TECOS, die einen entsprechend zulassungskonformen Einsatz der Fixkombination von Sitagliptin/Metformin erhielten, keine Daten vor. Die Studie kann somit für die Ableitung eines Zusatznutzens sowie für die Beantwortung der offe-

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aufgrund des oben dargelegten Risikoprofils der Patienten haben diese Ergebnisse eine hohe Bedeutung für die Versorgung. Die TECOS-Studie wurde vom IQWiG aus formalen Gründen nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, sie wurde jedoch im Anhang A des Berichts beschrieben. Da keine fragestellungsbezogenen Auswertungen der Studie TECOS vorgelegt wurden sowie aufgrund des Designs der Studie wird sie vom IQWiG nicht als geeignet angesehen, um Aussagen für die Bewertung abzuleiten und die kardiovaskuläre Sicherheit von Sitagliptin/Metformin nachzuweisen. Zudem wird vom IQWiG angemerkt, dass aus seiner Sicht bestimmte Befunde darauf schließen lassen, dass in dem jeweiligen Vergleichsarm keine adäquate antihyperglykämische Therapie gewährleistet wurde. Allerdings stellte die patientenindividuelle blutzuckersenkende Behandlung einen wesentlichen Bestandteil der Studie dar (Green et al. 2015). Des Weiteren kritisiert das IQWiG, dass Sitagliptin/Metformin im Rahmen der multinationalen Studie gegenüber nach nationalen Leitlinien geltenden antidiabetischen Standardtherapien untersucht wurde und somit kein einheitlicher Standard gegeben sei. Alle aktuelleren kardiovaskulären Outcome-Studien zu Antidiabetika wurden nach dem Standard of Care-Design durchgeführt (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, ELIXA, EMPA-REG, LEADER). Die Behandlung (mit Studienmedikation) erfolgte in allen Studienarmen zusätzlich zu einer	nen Fragestellungen nicht herangezogen werden. Auf Basis der Ergebnisse aus den Studien P803 und P024 wurde im Erstbeschluss ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin ausgesprochen und dieser Beschluss wurde aufgrund der genannten Unsicherheiten befristet. Da der pharmazeutische Unternehmer für die erneute Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin nach Fristablauf keine adäquaten Auswertungen, die über die Daten des Erstbeschlusses hinausgehen, vorlegte, können die offenen Fragestellungen für die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin weiterhin nicht beantwortet werden. Für die Studien TECOS und HARMONY 3 hätten im Dossier bereits Auswertungen für die Teilpopulation vorliegen müssen, die entsprechend der Fixkombination Sitagliptin/Metformin eine Metformin-Tagesdosis von mindestens 1,700 mg erhalten haben. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation ist nicht auszugehen, weshalb ein Heranziehen der Ergebnisse der Gesamtpopulationen zur Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin nicht gerechtfertigt ist. Die geforderten Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil zur Beantwortung der Fragestellungen der Befristung liegen somit für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin nicht vor. Die Daten aus dem Erstbeschluss allein sind nicht hinreichend um erneut von einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen auszugehen. In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA fest, dass für die Zweifachkombination Sitagliptin/ Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
medizinisch indizierten, leitliniengerechten und durch den behandelnden Prüfarzt bestimmten Hintergrundtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren. Die amerikanischen und europäischen Diabetes Gesellschaften (ADA und EASD) haben Anfang 2012 eine gemeinsame neue Behandlungsleitlinie veröffentlicht, in der eine patientenindividuelle Einstellung des Blutzuckerspiegels zur obersten Prämisse erhoben wurde (ADA 2016; Inzucchi et al. 2012). Somit entspricht die Studie dem von HTA-Agenturen und auch im IQWiG Methodenpapier geforderten Ansatz, wissenschaftlich fundierte Studienkonzepte und Alltagsnähe möglichst in Real World Trials zu verbinden. Entsprechend sollte die antihyperglykämische Behandlung der Patienten in der Studie individuell gemäß lokaler Leitlinien durchgeführt werden.	Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.
Zudem wird die Operationalisierung des Endpunkts „schwere Hypoglykämien“ vom IQWiG kritisiert. Diese werden von dem pharmazeutischen Unternehmen als symptomatische Hypoglykämien, bei denen die Patienten auf externe Hilfe angewiesen sind, definiert. Laut IQWiG ist jedoch „Fremdhilfe allein (...) jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre“ (IQWiG 2016, S. 77). In Fachkreisen sowie der entsprechenden Nationalen Versorgungsleitlinie werden schwere Hypoglykämien als Hypoglykämien definiert, bei denen Patienten auf Fremdhilfe angewiesen sind (BÄK et al. 2013).	Die adäquate Operationalisierung des Endpunkts „schwere Hypoglykämien“ ist essentiell, Ergebnisse des Endpunktes „schwere Hypoglykämien“ sind nicht verwertbar, wenn in der Studie ausschließlich Hypoglykämien, bei denen der Patient Fremdhilfe benötigte, als schwere Hypoglykämien erfasst wurden. Fremdhilfe allein ist kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden.

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insofern werden Auswertungen in einer validen Operationalisierung vorgelegt, die es zu berücksichtigen gilt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

ADA (2016) Standards of Medical Care in Diabetes - 2015. Verfügbar unter: http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39.Supplement_1.DC2/2016-Standards-of-Care.pdf, abgerufen am: 19.10.2016

BÄK, KBV und AWMF (2013) Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung: Version 4. Verfügbar unter: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Typ-2_Therapie-lang_Apr_2014.pdf, abgerufen am: 19.10.2016

Emerging Risk Factors Collaboration (2015) Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. JAMA 314 (1):S. 52–60

G-BA (2016) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin, verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf, abgerufen am: 19.10.2016

Green, J.B.; Bethel, M.A.; Armstrong, P.W. et al. (2015) Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, NEJM; 373(3):232-242

Inzucchi S. E., Bergenstal R., Buse J. B. et al. 2012. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 35 (6):1364–1379.

IQWiG (2016) Sitagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung), IQWiG-Berichte – Nr. 445. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1595/2016-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Sitagliptin-Metformin-D-246.pdf, abgerufen am: 19.10.2016

7.4 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	<< 24.10.2016 >>
Stellungnahme zu	<< Sitagliptin/Metformin / Janumet®, Velmetia® >>
Stellungnahme von	<< Novartis Pharma GmbH >>

Präambel:

Am 04.10.2016 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 445) zur Dossierbewertung von Sitagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) veröffentlicht.

Die Novartis Pharma vertreibt ein Produkt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II und nimmt daher gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung:

Veränderung des Körpergewichts als patienten-relevanter Endpunkt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Veränderung des Körpergewichts als patienten-relevanter Endpunkt Obwohl der pU z.B. im Modul 4A (S. 26) aufgrund der Veränderungen des Körpergewichtes einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableitet, wird dies vom IQWiG bei der Betrachtung der verschiedenen Endpunkte im Bewertungsbericht nicht aufgeführt. Nachweislich ist ein hohes Körpergewicht mit einem höheren Gesamtmortalitätsrisiko, sowie einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden (1-7). Eine Verbesserung der Blutzuckerkontrolle kann in Abhängigkeit von der gewählten antidiabetischen Therapie mit einer Gewichtszunahme einhergehen (8, 9). Die Nationale Versorgungsleitlinie verweist darauf, dass im Rahmen einer antidiabetischen Therapie eine ausgeprägte Gewichtszunahme vermieden werden sollte (10). Für die zumeist ohnehin schon übergewichtigen Typ-2-Diabetiker erhöht sich das Risiko durch eine medikamentenbedingte Gewichtszunahme weiter und kann signifikante Effekte auf die Lebensqualität und das allgemeine Wohlbefinden haben (11). Die Vermeidung einer Gewichtszunahme an sich ist als relevant für die behandelten Patienten und als klinischer Endpunkt zu betrachten, der im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist.	Körpergewicht wird als Surrogatparameter angesehen. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich jegliche Veränderung des Körpergewichts auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. NEnglJMed. 2008;359(20):2105-20.

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

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

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

5. Lee IM, Manson JE, Hennekens CH, Paffenbarger RS, Jr. Body weight and mortality. A 27-year follow-up of middle-aged men. JAMA. 1993;270(23):2823-8.

6. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. Stroke. 2010;41(5):e418-e26.

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

8. Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. Metabolism. 2006;55(5 Suppl 1):S20-S7.

9. Del Prato S, LaSalle J, Matthaei S, Bailey CJ. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. IntJClinPract. 2010;64(3):295-304.

10. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie, Therapie des Typ-2-Diabetes, Langfassung 2014 [23.10.2016]. Available from: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Therapie_DM2_lang_Aug_13_geae_Nov_2014.pdf.

11. Kawachi I. Physical and psychological consequences of weight gain. JClinPsychiatry. 1999;60 Suppl 21:5-9.

7.5 Stellungnahme: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	25.10.2016
Stellungnahme zu	**Sitagliptin/Metformin (Janumet®)** G-BA Verfahren 2016-07-01-D-246 IQWiG-Bericht Nr. 455, Auftrag A16-45 Version 1.0 Stand: 30.09.2016
Stellungnahme von	**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG** Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 04.10.2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin (Janumet®) (Neubewertung nach Fristablauf) (1). Janumet® ist indiziert zusätzlich zu Diät und Bewegung für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: • zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden. • in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken. • als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferatoractivated Receptor gamma (PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion), bei Patienten, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPARγ-Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken • Janumet ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h.als Dreifachtherapie) indiziert bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken (2) Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Ergebnis, dass es für Sitagliptin in Kombination mit Metformin 1. einen Anhaltspunkt gibt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Ausmaß: höchstens beträchtlich) gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Glibenclamid oder Glimepirid plus Metformin und 2. einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Glipizid plus Metformin für Männer sowie einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Ausmaß höchstens beträchtlich) für Frauen gibt (1). Boehringer Ingelheim nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Sitagliptin/Metformin.	
Kardiovaskuläre Outcomestudien im Therapiegebiet Typ-2-Diabetes Mellitus sind relevant im AMNOG-Verfahren Der Hersteller legt in seinem Dossier die den Anforderungen der Zulassungsbehörden entsprechende kardiovaskuläre Outcomestudie TECOS vor. Das IQWiG beschreibt und kommentiert die TECOS Studie nur im Anhang A des Berichts zu Stiagliptin (3) ohne sie allerdings in die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination Sitagliptin/Metformin (1) einzubeziehen. Der Beschluss zur Erstbewertung von Sitagliptin/Metformin vom 01.10.2013 wurde vom G-BA mit der Begründung befristet, dass zu	Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin erstmalig zum 27. März 2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der zu diesem Verfahren vom G-BA getroffene Beschluss vom 1. Oktober 2013 wurde befristet. Die Befristungsgründe waren fehlende gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund des chronischen Verlaufes der Diabetes mellitus Erkrankung und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patienten sind diese Langzeitdaten jedoch erforderlich. Darüber hinaus sind seit Markteinführung von Sitagliptin Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dem Zeitpunkt keine ausreichend gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil von Sitagliptin/Metformin vorlagen, die aufgrund des chronischen Verlaufs des Typ-2-Diabetes und der Langzeitbehandlung der Patienten jedoch erforderlich seien (4) Die Studie TECOS liefert bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil von Sitagliptin auch in der Kombination mit Metformin. Sie ist daher in hohem Maße relevant für das vorliegende Verfahren. Die Vorgehensweise des IQWiG, die Ergebnisse der TECOS Studie nicht direkt im Abschnitt „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ zu diskutieren, sondern in einem abgetrennten Abschnitt „Zusätzliche Informationen“ darzustellen, wird der Relevanz von Outcome-Studien für AMNOG-Verfahren im Diabetes-Bereich nicht gerecht. Auch den Verzicht auf eine explizite Bewertung des Zusatznutzens bei diesen Patienten hält Boehringer Ingelheim (BI) für nicht adäquat.	worden. Bereits zum Zeitpunkt des Erstbeschlusses zu Sitagliptin/Metformin lief eine Studie zur Erhebung von Langzeitdaten, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte für die relevanten Patientengruppen klären könnte. Der pharmazeutische Unternehmer hat für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sowohl Studien eingereicht, die bereits zur Erstbewertung vorlagen, als auch neue Daten inklusive der Langzeitstudie TECOS. Die Studien, die bereits für den Erstbeschluss vorlagen, sind allein nicht geeignet, die Fragestellungen aus den Befristungsgründen hinreichend zu beantworten. Folglich lassen sich aus diesen Studien keine Aussagen zur Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Verfahren treffen. Die eingereichten Daten der Studie TECOS, die etwa 14.500 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mindestens einer vaskulären Vorerkrankung[25] einschloss, sind ebenso nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin verwertbar. Etwa 80 % der eingeschlossenen Studienpopulation erhielt Metformin in Vorbehandlung, jedoch ist die genaue Anzahl der Patienten, die entsprechend der Zulassung für das Kombinationspräparat eine Metformin-Dosierung über 1 700 mg/Tag erhielten, aus den Angaben der Studien-

[25] Es musste mindestens einer der nachfolgend definierten, vaskulären Vorerkrankung vorliegen: Koronare Herzkrankheit, ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unterlagen nicht zu entnehmen. Ein Heranziehen der Gesamtpopulation der Studie TECOS für die Ableitung des Zusatznutzens der Fixkombination Sitagliptin/ Metformin ist daher nicht gerechtfertigt. Obwohl der pharmazeutische Unternehmer für die beiden Studien P803 und P024 die Daten der relevanten Teilpopulation für Sitagliptin/ Metformin bereits mit der Dossiereinreichung vorlegte, fehlen im Dossier entsprechende Analysen für diese Teilpopulation der Studie TECOS und auch der Studie HARMONY 3. Stattdessen legte der pharmazeutische Unternehmer jeweils die Daten der Gesamtpopulation der Studien für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor. Aus den im Dossier vorgelegten Unterlagen lässt sich jedoch die für die Fixkombination relevante Patientengruppe (Patienten, die ausschließlich eine Metformindosis ≥ 1 700 mg erhielten) aus der Gesamtstudie nicht extrahieren. In seiner schriftlichen Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer Daten der Teilpopulation der Studie TECOS nach, die laut Angaben des Unternehmers den Patienten entsprechen, die gemäß Zulassung mit der Fixkombination Sitagliptin/Meformin behandelt wurden. Um die Befristungsauflagen vom Erstbeschluss zu erfüllen, hätten die Daten der relevanten Teilpopulation für Sitagliptin/Metformin jedoch schon fristgemäß zur Dossiereinreichung vorliegen müssen. Die erst mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Unterlagen werden folglich nicht für die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin berücksichtigt. Insgesamt liegen für Patienten aus der Studie TECOS, die einen entsprechend zulassungskonformen Einsatz der Fixkombination von Sitagliptin/Metformin erhielten, keine Daten vor. Die Studie kann somit für

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Ableitung eines Zusatznutzens sowie für die Beantwortung der offenen Fragestellungen nicht herangezogen werden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Sitagliptin/Metformin (Ablauf Befristung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016.

2. MSD Sharp and Dome. Fachinformation Janumet 50 mg/850 mg Filmtabletten Janumet 50 mg/1000 mg Filmtablette. 2016.

3. IQWiG. Sitagliptin (Ablauf Befristung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016.

4. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sitagliptin/Metformin. 2013.

7.6 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Sitagliptin/Metformin (Janumet®, Velmetia®) Neubewertung nach Fristablauf
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 4. Oktober 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zu Sitagliptin/Metformin (Janumet®, Velmetia®) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht. Es handelt sich dabei um eine erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf. Die fixe Kombination Sitagliptin/Metformin ist indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in unterschiedlichen Behandlungssituationen. Das IQWiG gliedert die Bewertung, der Unterteilung des Anwendungsgebiets des G-BA folgend, in drei Fragestellungen: (A) Sitagliptin/Metformin: bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden (gegenüber Sulfonylharnstoff plus Metformin), (B) Sitagliptin/Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff: bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken (gegenüber Humaninsulin plus Metformin),	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(C) Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Insulin: bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken (gegenüber Humaninsulin plus Metformin). Das IQWiG sieht nur in der Behandlungssituation (A) Sitagliptin plus Metformin (gegenüber Glibenclamid bzw. Glimepirid plus Metformin) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren (höchstens beträchtlichen) Zusatznutzen. Im Vergleich zu Glipizid plus Metformin sieht das IQWiG bei Männern einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, bei Frauen einen Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren (höchstens beträchtlichen) Zusatznutzen. Dieser Zusatznutzen sei jeweils auf Patienten beschränkt, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird. Für andere Therapieziele sieht das IQWiG dagegen den Zusatznutzen als nicht belegt an. In den Behandlungssituationen (C) und (D) bewertet das IQWiG den Zusatznutzen jeweils als „nicht belegt“. Damit bleibt das IQWiG grundsätzlich beim Ergebnis seiner durch ein Addendum erweiterten Erstbewertung. Der G-BA hatte zurückliegend nur für Behandlungssituation (A) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gesehen. Ähnlich wie bei der erneuten Bewertung der Monosubstanz Sitagliptin wurde die kardiovaskuläre Outcome-Studie TECOS vom IQWIG nicht berücksichtigt. Die vorgelegte Studie sei nicht dazu	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
geeignet gewesen, um Aussagen für die einzelnen Fragestellungen ableiten zu können. Zudem sei unklar, welcher Anteil der Patienten die vorgesehene Metformindosis von mindestens 1700 mg/Tag erhalten haben.	
Erneute Nutzenbewertung ohne Berücksichtigung der Outcome-Studie TECOS Die kardiovaskuläre Outcome-Studie TECOS wurde vom IQWIG in der Bewertung nicht berücksichtigt, da nach eigenen Aussagen die vorgelegte Studie nicht dazu geeignet sei, Aussagen für die einzelnen Fragestellungen ableiten zu können. Die Studie untersuchte verschiedene kardiovaskuläre Endpunkte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender vaskulärer Vorerkrankung über einen Zeitraum von ca. 3 Jahren, wobei eine Behandlung mit Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Therapie gegenüber einer antidiabetischen „Standardtherapie“ verglichen wurde. Die Studie gleicht dahingehend dem Design der Outcome-Studie EMPA-REG, die der G-BA in der Vergangenheit zur Nutzenbewertung von Empagliflozin (erneute Nutzenbewertung) herangezogen hat. Wie in der EMPA-REG-Studie, wurden in der TECOS-Outcome-Studie für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 relevante Therapieziele, insbesondere zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse, über einen aussagekräftigen Zeitraum (3 Jahren) untersucht. Die Studie ist daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 geeignet – ebenso wie die EMPA-	Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin erstmalig zum 27. März 2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der zu diesem Verfahren vom G-BA getroffene Beschluss vom 1. Oktober 2013 wurde befristet. Die Befristungsgründe waren fehlende gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund des chronischen Verlaufes der Diabetes mellitus Erkrankung und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patienten sind diese Langzeitdaten jedoch erforderlich. Darüber hinaus sind seit Markteinführung von Sitagliptin Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden. Bereits zum Zeitpunkt des Erstbeschlusses zu Sitagliptin/Metformin lief eine Studie zur Erhebung von Langzeitdaten, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte für die relevanten Patientengruppen klären könnte. Der pharmazeutische Unternehmer hat für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sowohl Studien eingereicht, die bereits zur Erstbewertung vorlagen, als auch neue Daten inklusive der Langzeitstudie TECOS. Die Studien, die bereits für den Erstbeschluss vorlagen, sind allein nicht geeignet, die Fragestellungen aus den Befristungsgründen hinreichend zu beantworten. Folglich lassen sich aus diesen Studien keine Aussagen zur Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Verfahren treffen. Die eingereichten Daten der Studie TECOS, die etwa 14.500 Patienten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
REG-Studie für die Nutzenbewertung von Empagliflozin geeignet war [1]. In der TECOS-Studie wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung nicht untersucht – ebenso wie in der EMPA-REG-Studie. Deshalb kann auf Basis der TECOS-Outcome-Studie damit auch nur eine Bewertung des Zusatznutzens von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) und kardiovaskulärer Vorerkrankung vorgenommen werden. Nach Auffassung des vfa ist die Studie TECOS daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin für Patienten mit DMT2 mit kardiovaskulärer Vorerkrankung geeignet. Zudem gibt es aus Sicht des vfa keine Anhaltspunkte bzw. plausiblen medizinischen Gründe, die gegen eine Abwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Fixkombination Sitagliptin/Metformin sprechen würden. Im Gegenteil: in seiner Erstbewertung von Sitagliptin/Metformin ist der G-BA insgesamt zum Schluss gekommen, dass es aufgrund vorliegender Evidenz möglich war, die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studien auch für die Beurteilung der Fixkombination Sitagliptin/Metformin heranzuziehen, da sich in den Daten keine Effektmodifikationen durch die Metformindosis ergaben bzw. diese für die Bewertung nicht relevant waren [2]. Nach Auffassung des vfa sollte die TECOS-Studie also auch zur	mit Diabetes mellitus Typ 2 und mindestens einer vaskulären Vorerkrankung[26] einschloss, sind ebenso nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin verwertbar. Etwa 80 % der eingeschlossenen Studienpopulation erhielt Metformin in Vorbehandlung, jedoch ist die genaue Anzahl der Patienten, die entsprechend der Zulassung für das Kombinationspräparat eine Metformin-Dosierung über 1 700 mg/Tag erhielten, aus den Angaben der Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Ein Heranziehen der Gesamtpopulation der Studie TECOS für die Ableitung des Zusatznutzens der Fixkombination Sitagliptin/ Metformin ist daher nicht gerechtfertigt. Obwohl der pharmazeutische Unternehmer für die beiden Studien P803 und P024 die Daten der relevanten Teilpopulation für Sitagliptin/ Metformin bereits mit der Dossiereinreichung vorlegte, fehlen im Dossier entsprechende Analysen für diese Teilpopulation der Studie TECOS und auch der Studie HARMONY 3. Stattdessen legte der pharmazeutische Unternehmer jeweils die Daten der Gesamtpopulation der Studien für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor. Aus den im Dossier vorgelegten Unterlagen lässt sich jedoch die für die Fixkombination relevante Patientengruppe (Patienten, die ausschließlich eine Metformindosis ≥ 1 700 mg erhielten) aus der Gesamtstudie nicht extrahieren. In seiner schriftlichen Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer Daten der Teilpopulation der Studie TECOS nach, die laut Angaben des Unternehmers den Patienten entsprechen, die gemäß Zulassung mit der Fixkombination Sitagliptin/Meformin behandelt wurden. Um die Befristungsauflagen vom Erstbeschluss zu erfüllen, hätten

[26] Es musste mindestens einer der nachfolgend definierten, vaskulären Vorerkrankung vorliegen: Koronare Herzkrankheit, ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination Sitagliptin/Metformin herangezogen werden.	die Daten der relevanten Teilpopulation für Sitagliptin/Metformin jedoch schon fristgemäß zur Dossiereinreichung vorliegen müssen. Die erst mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Unterlagen werden folglich nicht für die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin berücksichtigt. Insgesamt liegen für Patienten aus der Studie TECOS, die einen entsprechend zulassungskonformen Einsatz der Fixkombination von Sitagliptin/Metformin erhielten, keine Daten vor. Die Studie kann somit für die Ableitung eines Zusatznutzens sowie für die Beantwortung der offenen Fragestellungen nicht herangezogen werden.
Unterteilung des Zusatznutzens nach Geschlecht in der Behandlungssituation (A) nicht sachgerecht Das IQWiG sieht in seiner Bewertung in der Behandlungssituation (A) Sitagliptin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin (auf Grundlage der Studie P024) bei Männern einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, bei Frauen nur einen Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren (höchstens beträchtlichen) Zusatznutzen. Diese Aufteilung wird maßgeblich auf Grundlage einer Effektmodifikation bei der Gesamtmortalität durch das Merkmal Geschlecht begründet, wonach sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Sitagliptin gegenüber Glipizid nur bei Männern und nicht bei Frauen zeigen würde. Das Fehlen weiterer aussagekräftiger Daten zu mikro- bzw. markovaskulären Folgekomplikationen würde deshalb insbesondere bei Frauen zu einer zusätzlichen Unsicherheit führen, weshalb der Zusatznutzen für Frauen als „nicht quantifizierbar“ ausgewiesen wurde.	In der Studie P024 traten unter Sitagliptin plus Metformin (429 Patienten) 0 Todesfälle und unter Glipizid plus Metformin (427 Patienten) 7 Todesfälle (1,6 %) auf, was ein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt (RR: 0,13 [0,03; 0,59), wobei nur männliche Patienten betroffen waren. Im Hinblick auf den zeitlichen Verlauf der Todesfälle ist keine auffällige Häufung während der Glipizid-Titrationsphase zu Studienbeginn zu beobachten. Nach Auffassung des G-BA muss zum Nachweis eines Zusatznutzens beim Endpunkt Mortalität insbesondere bei Langzeittherapien, die bei chronischen Erkrankungen wie dem Diabetes mellitus eingesetzt werden, ein besonders hohes Maß der Validität der Ergebnisse vorausgesetzt werden. Die hier vorgelegten Daten zur Mortalität besitzen dieses hohe Maß an Validität jedoch nicht, da die Ergebnisse zur Mortalität sich nur über eine post-hoc Analyse der Angaben zu unerwünschten Ereignissen ableiten lassen. Die Studie war nicht zum Nachweis eines Unterschieds in der Gesamtmortalität ausgelegt. Dies zeigt sich an der Fallzahlpla-

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Bewertung des IQWIG ist vor dem Hintergrund der G-BA-Erstbewertung dieser Studienergebnisse nicht nachvollziehbar. Die Ergebnisse hinsichtlich der Mortalität wurden durch den G-BA als nicht ausreichend valide angesehen und bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt [2]. Eine Unterteilung nach Geschlecht wurde entsprechend nicht vorgenommen. Begründet wurde dies u.a. mit dem Charakter der entsprechenden post-hoc Analyse von Ereignissen, die im Rahmen der allgemeinen Feststellung von unerwünschten Ereignissen erhoben wurden. Die Mortalität wurde nicht als prädefiniertes Studienziel oder unter besonderer Adjudizierung erhoben. Nach Auffassung des G-BA kann insgesamt nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei dem Ergebnis um einen Zufallsbefund handelt. Zudem sei auffällig, dass Todesfälle nur bei Männern auftraten. Eine biologisch plausible Erklärung hierfür sei, auch nach der Anhörung der medizinischen Sachverständigen, nicht bekannt. Aus der Sicht des vfa ist nicht nachvollziehbar, warum die vom G-BA diskutierten methodischen Limitationen in der IQWiG Bewertung nicht berücksichtigt wurden. Die Unterteilung des Zusatznutzens nach Geschlecht in der Behandlungssituation (A) ist nach Auffassung des vfa damit nicht sachgerecht.	nung, der kurzen Nachbeobachtungszeit von 2 Wochen, der geringen Ereignisrate sowie des fehlenden Versuchs einer Balancierung der Behandlungsgruppen z.B. hinsichtlich kardiovaskulärer Risiken. Todesfälle wurden nur als Sicherheitsendpunkte erfasst. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Komitee. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei dem Ergebnis um einen Zufallsbefund handelt. Gerade die kurze Nachbeobachtungszeit ist hier relevant, da im betrachteten Zeitraum von 104 Wochen mehr als 50 % der eingeschlossenen Patienten die Studie abbrachen und eine große Anzahl wegen mangelnder Wirksamkeit ausgeschlossen wurde. Deren Einfluss auf die Gesamtmortalität ist daher völlig unklar. Zudem ist auffällig, dass Todesfälle nur bei Männern auftraten. Eine biologisch plausible Erklärung hierfür ist nicht bekannt. Die Ursachen der Todesfälle in der Studie waren heterogen (Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Polytrauma, onkologische Erkrankungen, Sepsis). Ein Zusammenhang zwischen schweren Hypoglykämien und den aufgetretenen Todesfällen wurde auf Einzelpatientenebe-ne nicht beobachtet, womit ein Kausalzusammenhang zwischen der Behandlung im Rahmen der Studie und den aufgetretenen Todesfällen unklar bleibt. Vor dem Hintergrund der oben genannten Unsicherheiten und der Tatsache, dass in der Studie P803 diese Ergebnisse nicht bestätigt wurden, sind die Ergebnisse hinsichtlich der Mortalität als nicht ausreichend valide anzusehen und werden daher bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] G-BA, 2016: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin (1. September 2016)

[2] G-BA, 2013: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin/Metformin (1. Oktober 2013)

7.7 Stellungnahme: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Datum	24.10.2016
Stellungnahme zu	Saxagliptin (Onglyza®), Saxagliptin/Metformin (Kombogly-ze®), Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®), Sitagliptin/Metformin (Janumet®, Velmetia®)
Stellungnahme von	Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
DPP-4-Hemmer gehören in der Versorgungslandschaft von Deutschland zum neuen medizinischen Standard bei der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes. Ca. zwei Drittel von Neuverordnungen zur Initiierung einer Kombinationsbehandlung mit Metformin betreffen DPP-4-Hemmer und haben die Sulfonylharnstoffe abgelöst. Das heißt, der Verordnungsalltag setzt DPP-4-Hemmer in aller Regel zusätzlich zu Metformin ein und nicht mehr Sulfonylharnstoffe. Dies liegt wesentlich darin begründet, dass DPP-4-Hemmer auf Grund ihres speziellen Wirkmechanismus im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen nicht zu einer Gewichtszunahme führen und insbesondere auch keine Hypoglykämien verursachen. Daher ist es aus Sicht der DDG verwunderlich, dass Sulfonylharnstoffe immer noch als „zweckmäßige Vergleichstherapie“ vom GBA festgelegt werden.	
Mit den GBA-Beschlüssen vom 2.5.2013 und 1.10.2013 haben Saxagliptin und Sitagliptin in der Kombinationsbehandlung mit Metfor-	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
min einen „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“ beschieden bekommen, Sitagliptin entsprechend auch für den Einsatz in der Monotherapie. Diese Beschlüsse wurden befristet und am 19. Februar 2015 mit den „tragenden Gründen“ verlängert, da „…Studien zur Erhebung von Langzeit-Daten laufen, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die relevanten Patientengruppen klären könnten.“	
Bei der nun erneuten Bewertung der Dossiers der pharmazeutische Unternehmer (pU) für Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin sowie Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin durch das IQWiG kommt dieses am 4.10.2016 zu der Nutzenbewertung (A16-42 bis 45) gemäß §35a SGB V, dass: • Saxagliptin in allen Fragestellungen und Patientengruppen keinen Zusatznutzen im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) habe.	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Sitagliptin habe einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Kombinationsbehandlung mit Metformin, dessen Ausmaß „nicht quantifizierbar“ sei, aber „maximal beträchtlich“ wäre. • Beim Vergleich einer Metformintherapie in Kombination mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid und dem „Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung“ kommt das IQWiG sogar zur Bewertung, dass für Sitagliptin ein „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ bei Männern vorläge. Bei Frauen läge ein Zusatznutzen in dieser Kombination vor, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar, höchsten beträchtlich“ sei.	
Der DDG erscheint es verwunderlich und medizinisch nicht plausibel, warum bei jetzt zusätzlich vorliegenden Daten und längerer Beobachtung das IQWiG bei Saxaglitpin zu einer schlechteren Bewertung kommt als zuvor und bei Sitagliptin immer nur von einem „Anhaltspunkt“ gesprochen wird und der Zusatznutzen „nicht quantifizierbar“ sei. Aus Sicht der DDG liefert das IQWiG daher mit diesen Nutzenbewertungen keine verwertbare Entscheidungsgrundlage für den GBA.	Für den Nachweis eines Zusatznutzens der festen Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin hat der pharmazeutische Unternehmer die direkt vergleichenden Studien P803 und HARMONY 3 (vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid)) und P024 (vs. Glipizid plus Metformin) sowie die Langzeitstudie TECOS vorgelegt. Da im Dossier für die Studien HARMONY 3 und TECOS keine auswert-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	baren Daten für den Anteil der Patienten vorliegen, die einen zulassungskonformen Einsatz der Fixkombination von Sitagliptin/Metformin erhielten, können diese Studien nicht zur Beantwortung der Fragestellungen des vorliegenden Verfahrens herangezogen werden. Folglich liegen für die Fixkombination nur die bereits zur Erstbewertung vorliegenden Ergebnisse der direkten vergleichenden Studien P803 und P024 vor. Diese sind jedoch nicht geeignet, die Fragestellungen der Befristung zu adressieren und können somit auch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Verfahren herangezogen werden. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Studien P024 und P803 ergibt sich durch die geringere Anzahl von bestätigten, nicht schweren Hypoglykämien unter Sitagliptin/Metformin eine moderate Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde im Erstbeschluss ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen von Sitagliptin ausgesprochen und dieser Beschluss wurde aufgrund der genannten Unsicherheiten befristet. Da der pharmazeutische Unternehmer für die erneute Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin nach Fristablauf keine adäquaten Auswertungen, die über die Daten des Erstbeschlusses hinausgehen, vor-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	legte, können die offenen Fragestellungen für die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin weiterhin nicht beantwortet werden. Für die Studien TECOS und HARMONY 3 hätten im Dossier bereits Auswertungen für die Teilpopulation vorliegen müssen, die entsprechend der Fixkombination Sitagliptin/Metformin eine Metformin-Tagesdosis von mindestens 1 700 mg erhalten haben. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation ist nicht auszugehen, weshalb ein Heranziehen der Ergebnisse der Gesamtpopulationen zur Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin nicht gerechtfertigt ist. Die geforderten Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil zur Beantwortung der Fragestellungen der Befristung liegen somit für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin nicht vor. Die Daten aus dem Erstbeschluss allein sind nicht hinreichend um erneut von einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen auszugehen. In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA fest, dass für die Zweifachkombination Sitagliptin/ Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken, ein

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Auch für die anderen Patientenpopulationen ist der Zusatznutzen nicht belegt.
Zudem erscheint es medizinisch-pathophysiologisch in keiner Weise plausibel, dass es einen Unterschied des Zusatznutzens bei den Geschlechtern geben soll, der interessanterweise bei Frauen wieder nicht quantifizierbar sei. Dies sind aber nur biometrische Ungereimtheiten, die die DDG bei medizinischer Betrachtung irritieren.	Dieser Aspekt betrifft nicht die vorliegende Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin.
Interessant ist, wie das IQWiG die beiden großen und klinisch sehr wichtigen kardiovaskulären Sicherheitsstudien, d.h. SAVOR und TECOS (1,2), verwendet, da genau diese ja die Daten zur Sicherheit der DPP-4-Hemmer liefern; Daten die weiterhin für die zVT Sulfonyl-	Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl[27, 28]. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[29].

[27] 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.
[28] 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.
[29] 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: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
harnstoffe fehlen!	Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen sind demnach nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als auch Sulfonylharnstoffe und Insulin als zweckmäßige Therapien im Anwendungsgebiet anzusehen
Für beide Studien wird argumentiert, dass die Studien: 1. keine Information in Bezug auf die zVT liefern würde, 2. es wird die blutzuckersenkende Eskalationsbedürftigkeit und –qualität in der Plazebogruppe mit Standardtherapie hinterfragt, 3. bei SAVOR wird auf eine angebliche erhöhte Hypoglykämie- und Hospitalisierungsrate eingegangen und 4. bei TECOS würden Patienten mit Metformin außerhalb der Zulassung behandelt werden.	Siehe Ausführungen oben.
Leider wird nicht erwähnt und hervorgehoben, dass auf Grund des Designs einer kardiovaskulären Sicherheitsstudie, gerade die vom GBA geforderten Daten zur Sicherheit belegt wird; dies beinhaltet auch die möglichen Interaktionen mit Begleitmedikamenten und andere Neben-	Siehe Ausführungen oben.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wirkungen. Für beide Substanzen gilt, dass sie nun kontrolliert und belegt sicher sind; diese Belege gibt es in vergleichbarer Weise hingegen nicht für die zVT.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Im Folgenden wird auf die oben aufgeführten vier Punkte Bezug genommen: Ad 1) Der pU von Saxagliptin hat versucht in dem Daten-Pool von SAVOR Vergleiche zu den zVTs vorzunehmen und u.a. hochgradige positive Effekte für kardiovaskuläre Komplikationen und Sterblichkeit beschrieben. Diese sehr interessanten und zumindest bedenkenswerten und zumindest potentiell Hypothesen-bildenden Analysen wurden vom IQWiG auf Grund potentieller biometrischer Verzerrungen nicht anerkannt. Diese Meinung kann man biometrisch nachvollziehen, weshalb der pU von Sitagliptin diese Analysen in TECOS nicht durchgeführt hat. Das IQWiG kritisiert hingegen	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aber bei TECOS, dass keine entsprechenden Vergleiche vorgenommen worden sind. Vorgeschlagene Änderung: *Die DDG fordert deshalb, dass das IQWiG eine verbindliche Methodik zur Interpretation und den Umgang mit kardiovaskulären Sicherheitsstudien in der Diabetologie entwickelt und zur Diskussion stellt.*	Siehe Ausführungen oben.
	Ad 2) Die Plazebogruppe in Sicherheitsstudien bildet die Verordnungswirklichkeit ab, da die Studienärzte im Plazebo-Arm die Therapie mit etablierten Standardmedikamenten so eskalieren sollen, wie sie normalerweise im klinischen Alltag vorgehen würden. Das Argument des IQWiG, dass im Plazebo-Arm nicht adäquat eskaliert wurde, da der HbA1c-Wert sich nicht deutlich senken würde und	Siehe Ausführungen oben.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	daher sogar die Indikation für eine Eskaltionstherapie hinterfragt wird, ist nicht haltbar. Die Daten spiegeln die Verordnungswirklichkeit wider. Die Studien zeigen kontrolliert, dass die Wirklichkeit der Versorgung so ist, dass mit dem vorhanden Instrumentarium, was potentiell Hypoglykämien verursacht, auf Grund von eventuellen Ängsten und berechtigten Sorgen der Behandler und Patienten vor dieser Nebenwirkung, nicht eskaliert wird. Dies ist aber möglich durch die Therapie mit einem DPP-4-Hemmer! Ferner bedeutet ein stabiler HbA1c-Wert im Verlauf in der Plazebogruppe nicht, dass nicht gut behandelt worden ist, denn der natürliche Verlauf der Erkrankung zeigt immer einen Anstieg des HbA1c im Lauf der Zeit (z.B. belegt in UKPDS und ADOPT) (3,4). Auf Grund der Progression der Erkrankung würde man erwarten, dass bei ausbleibender Therapieeskalation der HbA1c nicht stabil bleibt, sondern deutlich ansteigt! Dies ist im Plazebo-Arm nicht zu beobachten, so dass dies als Effekt einer Eskalation der Therapie interpretiert werden muss.	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daher sollten diese Studien und ihr Design durch das IQWiG nicht medizinisch falsch und verzerrt bewertet werden.	

	Ad 3) Das Letztere gilt auch für die lang anhaltende Diskussion über Hypoglykämien, die jedoch auf Grund des Wirkmechanismus der DPP-4-Hemmer durch diese nicht direkt verursacht werden. Mögliche Beobachtungen zur Häufung von Hypoglykämien im mit DPP-4 Hemmern behandelten Arm sind dann wahrscheinlich auf Ko-Medikationen (vor allem mit Sulfonylharnstoffen) oder statistischen Verzerrungen zurückzuführen (5). Die Beobachtung und Validität einer Hospitalisierung für Herzinsuffizienz bei SAVOR wird international sehr diskutiert. Hierbei kann es sein, dass sie klinisch relevant ist, dann gilt sie für einen sehr kleinen Teil von Patienten mit bereits bestehender Herzinsuffizienz bzw hohen BNP-Werten (6,7). Die medizinische Plausibilität kann hingegen auch dadurch hinterfragt werden, dass die BNP-Werte, die ein valider und sensibler Biomarker für eine Herzinsuffizienz sind, im Verlauf über die zwei Jahre überhaupt keinen Unterschied zwischen Plazebo und Saxagliptin zeigen und zwar sowohl in dem Kollektiv mit wie auch ohne vorbestehende Herzinsuffizienz (7). Am Ende ist auch die Möglichkeit eines biometrischen Zufalls nicht zu vernachlässigen, da bei den multiplen Analysen der Subgruppen fälschlicherweise ein zu hoher P-Wert für Signifikanz gewählt wurde.	Die Ergebnisse zu symptomatischen bestätigten Hypoglykämien sind in beiden Studien (Studie P803 und Studie P024) statistisch signifikant. Bei schweren Hypoglykämien zeigte sich in Studie P803 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Schwere Hypoglykämien bis Woche 104 traten in der Studie P024 unter Sitagliptin plus Metformin bei 1 von 429 Patienten auf, unter Glipizid plus Metformin bei 6 von 427 Patienten, was ein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt (Odds Ratio [95% KI]: 0,24 [0,05; 1,04]; p-Wert: 0,011). Für eine valide Interpretation dieser Ergebnisse ist der zeitliche Verlauf der Hypoyglykämien im Verhältnis zur Blutzuckersenkung wesentlich, da das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Hypoglykämien und der intensiveren Blutzuckersenkung im Glipizid-Arm zu Studienbeginn in der Titrationsphase kann dennoch nicht ausgeschlossen werden. Die für Patienten besonders relevanten schweren Hypoglykämien traten nur selten auf. Zum zeitlichen Verlauf dieser schweren Hypoglykämien wurden keine Daten vorgelegt. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Teil der schweren Hypoglykämien durch die Dosistitration des Glipizids bedingt wurde. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde im Erstbeschluss ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin ausgesprochen und dieser Beschluss wurde aufgrund der genannten Unsicherheiten befristet. Da der pharmazeutische Unternehmer für die erneute Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin nach Fristablauf keine adäquaten Auswertungen, die über die Daten des Erstbeschlusses hinausgehen, vorlegte, können die offenen Frage-

		stellungen für die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin weiterhin nicht beantwortet werden. Für die Studien TECOS und HARMONY 3 hätten im Dossier bereits Auswertungen für die Teilpopulation vorliegen müssen, die entsprechend der Fixkombination Sitagliptin/Metformin eine Metformin-Tagesdosis von mindestens 1 700 mg erhalten haben. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation ist nicht auszugehen, weshalb ein Heranziehen der Ergebnisse der Gesamtpopulationen zur Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin nicht gerechtfertigt ist. Die geforderten Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil zur Beantwortung der Fragestellungen der Befristung liegen somit für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin nicht vor. Die Daten aus dem Erstbeschluss allein sind nicht hinreichend um erneut von einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen auszugehen. In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA fest, dass für die Zweifachkombination Sitagliptin/ Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

	Ad 4) Bei TECOS gab es keine Signale für Hypoglykämien oder Herzinsuffizienz. Hier wurde vom IQWiG jedoch angemerkt, dass Patienten Metformin außerhalb der Zulassung erhalten hätten. Es ist zwar völlig unklar, wie dieser Punkt zu einer Änderung der Bewertung führen soll, aber auch in Deutschland ist Metformin nun bei einer eingeschränkten eGFR von 45-≤ 60 ml/L möglich. Hier wird nur eine maximale Dosis von 1000 mg zugelassen; dies basiert aber auf pharmakokinetischen Daten, so dass von einer vergleichbaren Blutzucker-Senkung auszugehen ist (Stellungnahme der DDG) (8,9).	Die eingereichten Daten der Studie TECOS, die etwa 14.500 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mindestens einer vaskulären Vorerkrankung[30] einschloss, sind ebenso nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin verwertbar. Etwa 80 % der eingeschlossenen Studienpopulation erhielt Metformin in Vorbehandlung, jedoch ist die genaue Anzahl der Patienten, die entsprechend der Zulassung für das Kombinationspräparat eine Metformin-Dosierung über 1 700 mg/Tag erhielten, aus den Angaben der Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Ein Heranziehen der Gesamtpopulation der Studie TECOS für die Ableitung des Zusatznutzens der Fixkombination Sitagliptin/ Metformin ist daher nicht gerechtfertigt. Obwohl der pharmazeutische Unternehmer für die beiden Studien P803 und P024 die Daten der relevanten Teilpopulation für Sitagliptin/ Metformin bereits mit der Dossiereinreichung vorlegte, fehlen im Dossier entsprechende Analysen für diese Teilpopulation der Studie TECOS und auch der Studie HARMONY 3. Stattdessen legte der pharmazeutische Unternehmer jeweils die Daten der Gesamtpopulation der Studien für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor. Aus den im Dossier vorgelegten Unterlagen lässt sich jedoch die für die Fixkombination relevante Patientengruppe (Patienten, die ausschließlich eine Metformindosis ≥ 1 700 mg erhielten) aus der Gesamtstudie nicht extrahieren. In seiner schriftlichen Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer Daten der Teilpopulation der Studie TECOS nach, die

[30] Es musste mindestens einer der nachfolgend definierten, vaskulären Vorerkrankung vorliegen: Koronare Herzkrankheit, ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

		laut Angaben des Unternehmers den Patienten entsprechen, die gemäß Zulassung mit der Fixkombination Sitagliptin/Meformin behandelt wurden. Um die Befristungsauflagen vom Erstbeschluss zu erfüllen, hätten die Daten der relevanten Teilpopulation für Sitagliptin/Metformin jedoch schon fristgemäß zur Dossiereinreichung vorliegen müssen. Die erst mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Unterlagen werden folglich nicht für die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin berücksichtigt. Insgesamt liegen für Patienten aus der Studie TECOS, die einen entsprechend zulassungskonformen Einsatz der Fixkombination von Sitagliptin/Metformin erhielten, keine Daten vor. Die Studie kann somit für die Ableitung eines Zusatznutzens sowie für die Beantwortung der offenen Fragestellungen nicht herangezogen werden.
	Anmerkung: Am Ende möchten wir noch ein paar Anmerkungen zu den Bewertungen von Sitagliptin in Bezug auf die Monotherapie, Kombination mit Metformin und Insulin ergänzen: Vorgeschlagene Änderung: Die zusätzlich vorgelegten Daten zur Monotherapie liefern aus Sicht der DDG durchaus weitere Daten den geringen Zusatznutzen zumindest beizubehalten.	Siehe Anmerkungen oben.

	Vorgeschlagene Änderung: In der Kombinationsbehandlung mit Metformin sehen wir durch die Analysen, die im Dossier des pU überzeugend dargelegt worden sind, die Kriterien für einen „beträchtlichen“ Zusatznutzen gegeben; denn immerhin ist das Risiko für Gesamt-Sterblichkeit im Vergleich zur zVT deutlich niedriger (9,10).	
	Vorgeschlagene Änderung: Die DDG bewertet die Kombinationsbehandlung mit Insulin klinisch als sehr positiv; die Studie P260 zeigt, dass mit weniger Insulin, weniger Hypoglykämien sogar eine stärkere HbA1c-Absenkung zu erreichen ist (11). Die medizinischen Ausführungen des IQWiG zur Durchführung einer Insulintherapie und ihrer Eskalation hält die DDG für nicht angemessen und inhaltlich falsch. Die Eskalation des Basal-Insulins bei einer Kombinationsbehandlung mit Metformin bzw. oralen Antidiabetika ist der Standard zur Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes (12-16). Es wird nicht gleich eskaliert durch eine Mehrfachgabe oder Intensivierung mit kurzwirkendem Insulin. Im klinischen Alltag wird das Basalinsulin leider viel zu selten nicht angemessen hochtitriert. hier gilt, dass erreichte Blutzuckerwerte entscheidend sind und nicht die Dosis des Insulins.	Siehe Anmerkungen oben.

	Zusammenfassend gibt es für die DDG keinen Anhalt vom ursprünglichen GBA-Beschluss abzurücken. Bei Sitagliptin und der Kombinationsbehandlung mit Metformin teilen wir die grundsätzliche Einschätzung des IQWiG und würden das Ausmaß nach seinen Methoden-Kriterien als „beträchtlich“ einstufen. Bei der Kombination von Sitagliptin mit Insulin halten wir einen geringen Zusatznutzen für gerechtfertigt.	

Literaturverzeichnis

1. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1317-26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684. Epub 2013 Sep 2.

2. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352. Epub 2015 Jun 8.

3. [No authors listed]. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.

Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):854-65

4. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006 Dec 7;355(23):2427-43. Epub 2006 Dec 4

5. Cahn A, Raz I, Mosenzon O, Leibowitz G, Yanuv I, Rozenberg A, Iqbal N, Hirshberg B, Sjostrand M, Stahre C, Im K, Kanevsky E, Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E. Predisposing Factors for Any and Major Hypoglycemia With Saxagliptin Versus Placebo and Overall: Analysis From the SAVOR-TIMI 53 Trial. Diabetes Care. 2016 Aug;39(8):1329-37. doi: 10.2337/dc15-2763. Epub 2016 May 23

6. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, Udell JA, Mosenzon O, Im K, Umez-Eronini AA, Pollack PS, Hirshberg B, Frederich R, Lewis BS, McGuire DK, Davidson J, Steg PG, Bhatt DL; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. Circulation. 2015 Oct 13;132(15):e198. doi: 10.1161/CIR.0000000000000330. http://www.circ.ahajournals.org/content/132/15/e198.long (Zugriff zuletzt 21.10.2016)

7. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Im K, Mosenzon O, Udell JA, Hirshberg B, Pollack PS, Steg PG, Jarolim P, Morrow DA. Prognostic Implications of Biomarker Assessments in Patients With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2016 Sep 28. doi: 10.1001/jamacardio.2016.3030

8. Stellungnahme der DDG 18.03.2015: Der Pharmakotherapieausschuss der DDG (H.G. Joost, U. Gastes, B. Karges, R. Lundershausen, S. Matthaei, J. Meier, I. Rustenbeck,

M. Schulz, J. Spranger, H. H. Klein) Einsatz von Metformin bei Niereninsuffizienz neu bewertet. http://www.deutsche-diabetes-gesell-schaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/2015/DDG_Stellungnahme_Metformin.pdf (Zugriff zuletzt 21.10.2016)

9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Metformin: Aktualisierung der Fach- und Gebrauchsinformation hinsichtlich der Kontraindikation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. 27.03.2015. http://www.bfarm.de/sharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2015/RI-Metformin.html (Zugriff zuletzt 21.10.2016)

10. Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM, Kaufman KD, Goldstein BJ. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. Diabetes Care. 2013 May;36(5):1067-73. doi: 10.2337/dc12-1365. Epub 2012 Dec 17.

11. Mathieu C, Shankar RR, Lorber D, Umpierrez G, Wu F, Xu L, Golm GT, Latham M, Kaufman KD, Engel SS. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Co-Administration of Sitagliptin with Intensively Titrated Insulin Glargine. Diabetes Ther. 2015 Jun;6(2):127-42. doi: 10.1007/s13300-015-0105-3. Epub 2015 Mar 28.

12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015 Jan;38(1):140-9. doi: 10.2337/dc14-2441

13. Landgraf R, Kellerer M, Fach E, Gallwitz B, Hamann A, Joost HG, Klein HH, Müller-Wieland D, Nauck MA, Reuter HM, Schreiber S, Siegel E, Matthaei S. Praxisempfehlungen DDG/DGIM. Therapie des Typ 2 Diabetes. Diabetologie 2015; 10, Suppl 2: S140-151. http://www.deutsche-diabetes-gesell-schaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/2015/DuS_S2_15_Herr_Jannasck_S140-S151_Landgraf_Typ-2-Diabetes.pdf (Zugriff zuletzt 21.10.2016)

14. Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemen M; HOE 901/300s Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. Diabetes Care. 2000 Aug;23(8):1130-6.

15. Yki-Järvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, Bystedt T, Caldwell I, Davies M, Lahdenperä S, Nijpels G, Vähätalo M. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. Diabetes Care. 2007 Jun;30(6):1364-9. Epub 2007 Mar 23.

16. Riddle MC, Rosenstock J, Vlajnic A, Gao L. Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections. Diabetes Obes Metab. 2014 May;16(5):396-402. doi: 10.1111/dom.12225

7.8 Stellungnahme: Forschergruppe Diabetes e.V

Datum	25.10.2016
Stellungnahme zu	Saxagliptin, Saxagliptin/Metformin Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin
Stellungnahme von	Prof. Dr. Oliver Schnell Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg oliver.schnell@lrz.uni-muenchen.de Prof. Dr. Hellmut Mehnert Ehrenvorsitzender Dachverband Endokrinologie/Diabetologie und Ehrenvorsitzender Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg Prof. Dr. Rüdiger Landgraf Vorstandsvorsitzender der Deutschen Diabetes-Stiftung Staffelseestr. 6 81477 München Priv.-Doz. Dr. Martin Füchtenbusch Internist – Endokrinologie und Diabetologie Diabeteszentrum am Marienplatz, München und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Priv.-Doz. Dr. Michael Hummel Diabetologische Schwerpunktpraxis Rosenheim und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme zu erneuten Nutzenbewertung (veröffentlicht am 4. Oktober 2016) gemäß 35a SGB V der blutzuckersenkenden oralen Medikamente Saxagliptin, Saxagliptin/Metformin, Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin durch das IQWiG: Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung der Wirkstoffe Saxagliptin und Sitaglitpin auch jeweils als Kombinationspartner von Metformin, Sulfonylharnstoff, Insulin plus ggf. Metformin und Metformin plus Sulfonylharnstoff einen Zusatznutzen in Abrede. Demgegenüber sind die Autoren dieser Stellungnahme davon überzeugt, dass für Saxagliptin und Sitaglitpin ein Zusatznutzen besteht. Als besondere Vorteile der DPP-4-Hemmer sind Gewichtsneutralität und das niedrige Hypoglykämierisiko sowie eine nachgewiesene kardiovaskuläre Sicherheit zu nennen.	
Das IQWiG fasst in der erneuten Bewertung der Dossiers der pU für Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin sowie Sitagliptin und	

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sitagliptin/Metformin gemäß §35a SGB V, dass: • Saxagliptin keinen Zusatznutzen im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) habe. • Sitagliptin habe einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Kombinationsbehandlung mit Metformin, dessen Ausmaß „nicht quantifizierbar“ sei, aber „maximal beträchtlich“ sei. • Beim Vergleich einer Metformintherapie in Kombination mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid und dem „Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung“ folgert das IQWiG, dass für Sitagliptin ein „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ bei Männern besteht und bei Frauen das Ausmaß nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich sei.	
Für uns nicht nicht nachvollziehbar, dass nun bei Vorliegen weiterer Studiendaten zu Saxagliptin eine ungünstigere Einschätzung als zuvor erfolgt, ohne dass der Zusatznutzen quantifizierbar ist. Auch bleibt unklar, wieso bei Sitaglitpin nur ein „Anhaltspunkt“ besteht und der Zusatznutzen nicht quantifizierbar ist. Für uns ist	Da der pharmazeutische Unternehmer für die erneute Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin nach Fristablauf keine adäquaten Auswertungen, die über die Daten des Erstbeschlusses hinausgehen, vorlegte, können die offenen Fragestellungen für die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin weiterhin nicht beantwortet werden. Für die Studien TECOS und HARMONY 3 hätten im Dossier bereits Auswertungen für die Teilpopulation vorliegen müssen, die entsprechend der Fixkombination Sitagliptin/Metformin eine Metformin-Tagesdosis von mindestens

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ebenso nicht erkennbar, dass es bei Sitagliptin einen Geschlechtsunterschied geben soll.	1700 mg erhalten haben. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation ist nicht auszugehen, weshalb ein Heranziehen der Ergebnisse der Gesamtpopulationen zur Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin nicht gerechtfertigt ist. Die geforderten Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil zur Beantwortung der Fragestellungen der Befristung liegen somit für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin nicht vor. Die Daten aus dem Erstbeschluss allein sind nicht hinreichend erneut von einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen auszugehen. In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA fest, dass für die Zweifachkombination Sitagliptin/ Metformin, auch in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin, wenn Diät und Bewegung plus eine Therapie mit diesen Stoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bisher liegen keine Sicherheitsdaten für die zVT Sulfonylharnstoffe vor, die nun durch die kardiovaskulären Sicherhheitsstudien SAVOR und TECOS für Saxagliptin und Sitagliptin publiziert wurden. Für beide therapeutischen Ansätze wurde eine kardiovaskuläre Sicherheit gezeigt, was das IQWiG in unseren Augen nicht ausreichend würdigt. [1-2].	Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl[31, 32]. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[33]. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen sind demnach nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als auch Sulfonylharnstoffe und Insulin als zweckmäßige Therapien im Anwendungsgebiet anzusehen.
Für Saxagliptin gilt es die durch den pU durchgeführten Vergleiche aus SAVOR zur Vergleichstherapie zu würdigen, die Effekte auf kardiovaskuläre Sterblichkeit und Komplikationen beschrieben hat.	Dies ist nicht Teil der Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin.
Es ist nicht nachvollziehbar, dass es in TECOS eine erhöhte Rate	Die eingereichten Daten der Studie TECOS, die etwa 14.500 Patienten

[31] 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.
[32] 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.
[33] 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: Forschergruppe Diabetes e.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
an Hypoglykämien oder Herzinsuffizienz gegeben haben soll. Die Aussage, in TECOS sei Metformin außerhalb der Zulassung verwendet worden, ist nicht nachvollziehbar, zumal in Deutschland Metformin nun auch bei einer eingeschränkten eGFR von 45 ≤ 60 ml/L zugelassen ist.	mit Diabetes mellitus Typ 2 und mindestens einer vaskulären Vorerkrankung[34] einschloss, sind ebenso nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin verwertbar. Etwa 80 % der eingeschlossenen Studienpopulation erhielt Metformin in Vorbehandlung, jedoch ist die genaue Anzahl der Patienten, die entsprechend der Zulassung für das Kombinationspräparat eine Metformin-Dosierung über 1 700 mg/Tag erhielten, aus den Angaben der Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Ein Heranziehen der Gesamtpopulation der Studie TECOS für die Ableitung des Zusatznutzens der Fixkombination Sitagliptin/ Metformin ist daher nicht gerechtfertigt. Obwohl der pharmazeutische Unternehmer für die beiden Studien P803 und P024 die Daten der relevanten Teilpopulation für Sitagliptin/ Metformin bereits mit der Dossiereinreichung vorlegte, fehlen im Dossier entsprechende Analysen für diese Teilpopulation der Studie TECOS und auch der Studie HARMONY 3. Stattdessen legte der pharmazeutische Unternehmer jeweils die Daten der Gesamtpopulation der Studien für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor. Aus den im Dossier vorgelegten Unterlagen lässt sich jedoch die für die Fixkombination relevante Patientengruppe (Patienten, die ausschließlich eine Metformindosis ≥ 1 700 mg erhielten) aus der Gesamtstudie nicht extrahieren. In seiner schriftlichen Stellungnahme reichte der pharmazeutische Un-

[34] Es musste mindestens einer der nachfolgend definierten, vaskulären Vorerkrankung vorliegen: Koronare Herzkrankheit, ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ternehmer Daten der Teilpopulation der Studie TECOS nach, die laut Angaben des Unternehmers den Patienten entsprechen, die gemäß Zulassung mit der Fixkombination Sitagliptin/Meformin behandelt wurden. Um die Befristungsauflagen vom Erstbeschluss zu erfüllen, hätten die Daten der relevanten Teilpopulation für Sitagliptin/Metformin jedoch schon fristgemäß zur Dossiereinreichung vorliegen müssen. Die erst mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Unterlagen werden folglich nicht für die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin berücksichtigt. Insgesamt liegen für Patienten aus der Studie TECOS, die einen entsprechend zulassungskonformen Einsatz der Fixkombination von Sitagliptin/Metformin erhielten, keine Daten vor. Die Studie kann somit für die Ableitung eines Zusatznutzens sowie für die Beantwortung der offenen Fragestellungen nicht herangezogen werden.
Es ist bestätigt, dass aufgrund des Wirkmechanismus der DPP-4-Hemmer Hypoglykämien nicht direkt ausgelöst werden können. Vor großer Bedeutung erscheint uns der Aspekt der Therapiesicherheit. Von Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko ausgeht [3-5]. Für Deutschland wurde kürzlich sogar eine steigende Inzidenz für schwere Hypoglykämien im Zusammenhang mit der Gabe lang-wirksamer Sulfonylharnstoffe gefunden [6].	*Siehe Ausführungen oben.* Die Daten aus dem Erstbeschluss **allein,** auch zum Endpunkt „Hypoglykämien“, sind nicht hinreichend um erneut von einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen auszugehen. Die geforderten Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil zur Beantwortung der Fragestellungen der Befristung liegen für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin nicht vor.

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wir empfehlen, den ursprünglichen GBA-Beschluss nicht zu modifizieren. Bei Sitagliptin und Sitagliptin / Metformin sehen wir das Ausmaß nach den IQWiG Methoden-Kriterien als „beträchtlich“ an. Für die Kombination von Sitagliptin mit Insulin sehen wir einen geringen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. Für Saxagliptin und Saxagliptin / Metformin gilt es die kardiovaskulären Sicherhheitsstudie SAVOR zu würdigen.	Zusammenfassend stellt der G-BA für Sitalgliptin/Metfomin in allen Patientengruppe keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. 1. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1317-26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684. Epub 2013 Sep 2.

2. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352. Epub 2015 Jun 8.2. Schwartz SL. Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: focus on recent studies. Ann Med 2012;44:157-169

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

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

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

6. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, et al. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. Diabetes Care 2012;35:972-975

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. November 2016
von 14.00 Uhr bis 15.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Minarzyk
Herr Dr. Pfannkuche

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

Herr Dr. Holzkämper
Frau Tangermann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Dr. Krobot
Herr Dr. Dr. Löbner
Frau Dr. Scheuringer
Frau Dr. Wendel-Schrief

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

Herr Hentschke
Herr Dr. Klebs

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

Frau Dr. Thiele

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

Frau Dicheva
Herr Dr. Wille

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldete Teilnehmer für die **Forschergruppe Diabetes e. V. Helmholtz Zentrum:**

Herr Prof. Dr. Schnell

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren, ich begrüße Sie ganz herzlich zu der vierten Anhörung von heute. Zunächst einmal danke ich Ihnen, dass Sie uns noch etwas Zeit gelassen haben: Wir hatten eine Nachbesprechung nach der dritten Anhörung, die etwas Zeit gekostet hat. Aber ich gehe davon aus, dass Sie dafür Verständnis haben.

Ich begrüße Sie ganz herzlich zu den Themen von heute, Sitagliptin und Sitagliptin in der Kombination mit Metformin. Es geht um die Produkte von MSD SHARP & DOHME.

Ich möchte zunächst die Anwesenheitsliste abarbeiten. Es ist eine große Zahl von Ihnen da. Ich bitte hierfür um Ihr Verständnis. – Mein Name ist Vöcking. Ich vertrete heute Herrn Hecken, der nicht in Berlin ist. Sie müssen insofern mit mir vorliebnehmen.

Ich arbeite mich jetzt an den verschiedenen Protokollvorschriften ab. Zunächst einmal frage ich, wer anwesend ist. Ich fange mit der Firma MSD SHARP & DOHME an. Da habe ich als Ersten – ich gehe einfach der Reihe nach durch – Herrn Dr. Krobot – er ist anwesend –, Herrn Dr. Dr. Löbner – er ist anwesend –, Frau Dr. Scheuringer ist anwesend, Frau Dr. Wendel-Schrief sehe ich auch. Dann fange ich wieder oben an mit der Liste: Von der AkdÄ sind Herr Dr. Wille und Frau Dicheva da – sie sehe ich auch –, und dann von Boehringer Frau Minarzyk und Herr Dr. Pfannkuch – ihn habe ich auch schon gesehen, er sitzt mir fast gegenüber –. Weiter habe ich Herrn Professor Gallwitz auch schon gesehen; Herrn Professor Müller-Wieland sehe ich wieder – immer wieder erfreut, danke –, dann Herrn Professor Dr. Schnell – da hinten rechts. Dann kommen von Lilly Deutschland Herr Dr. Holzkämper – er ist anwesend – und Frau Tangermann – sie ist auch da. Die Teilnehmer von MSD hatte ich bereits aufgerufen. Ferner sind von Novartis Herr Hentschke – ihn sehe ich – und Herr Dr. Klebs genannt – er ist auch anwesend – und von Novo Nordisk Frau Dr. Thiele – sie ist auch anwesend, noch etwas verdeckt. Erneut anwesend sind Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. Sonst dürfte dort hinten niemand mehr sein, den ich nicht aufgerufen habe. – Ich sehe, das ist der Fall. Dann können wir einsteigen.

Ich will jetzt keine große Einführung in diese verschiedenen Themen, in die Subgruppen usw. machen. Wir müssen uns mit den verschiedenen Bewertungen des IQWiG auseinandersetzen. Ich würde die Diskussion gerne auf den Punkt bringen. Es gibt eine durchaus kritische Auseinandersetzung mit der Thematik von der AkdÄ. Ich habe da etwas gelb oder grün markiert oder rot unterstrichen. Ich gehe einmal durch: bei der Subgruppe A1, Studie P251, nicht geeignet, bei A2, methodische Mängel P063, bei der Personengruppe B1, methodische Mängel P803. Ich könnte die Reihe im Grunde genommen so fortsetzen.

Ich glaube, es wird der zentrale Punkt sein, sich mit den verschiedenen Studien zu beschäftigen. Insbesondere geht es natürlich um die Ergebnisse von TECOS in den verschiedenen vorhandenen Endpunkten. Das wird teilweise kritisch gesehen. Insofern möchte ich herausstreichen – das sind für mich wichtige Punkte für die Anhörung –: Wie wird die TECOS-Studie insgesamt oder in Einzelheiten bewertet? Wie ist die Versorgungsrelevanz auch vor dem Hintergrund der EMPA-REG-Studie im Vergleich zu kürzeren und kleineren Studien? Ist die längere Studie aussagekräftiger als eine kürzere, oder wie sieht das dann aus? Ferner: Wie sind die in der TECOS-Studie aufgetretenen Vor- und Nachteile zu beurteilen? Wie rele-

vant ist die statistisch signifikante Verschlechterung der GFR im Sitagliptin-Arm? Letzter Punkt in dieser Reihe: Wie genau wurden in TECOS die Hypoglykämien definiert? Wäre diese Operationalisierung für eine Auswertung durch das IQWiG geeignet? Das war ein kursorischer Durchgang durch die gesamte Studienlage etc. pp.

Sie kennen das Prozedere hier bei den Anhörungen. Fast alle waren schon einmal hier. Sie wissen, es wird Wortprotokoll geführt, es läuft ein Tonband mit. Trotzdem bitte ich Sie, Ihren Namen und die Einrichtung, das Unternehmen, die Institution, die Sie vertreten, zu nennen. Meine Bitte wäre, das durchzuhalten; denn das hilft den Protokollführern sehr.

Letzter Punkt. Sie wissen – auch das ist üblich hier in diesen Verfahren –, als Erstes erhält der pU die Gelegenheit zu einem grundsätzlichen Statement. – Wenn Sie wollen, Sie haben das Wort. Ich nehme an, Herr Dr. Löbner, Sie fangen an. Oder wer fängt von Ihnen an?

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Ich fange an. – Sehr geehrter Herr Vöcking, haben Sie vielen Dank für die Möglichkeit, hier kurz auf unsere Sicht der Dinge eingehen zu können.

Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses! Liebe Anwesende! Wir haben uns heute hier zum zweiten Male beim G-BA in Berlin zu einer Diskussion des Zusatznutzens von Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin in Fixkombination eingefunden. Bevor ich jedoch weiter in die Thematik einsteige, möchte ich gerne kurz meine Kollegen vorstellen, die mit mir gemeinsam MSD bei dieser Anhörung vertreten. Ganz links von mir sitzt Monika Scheuringer, die bei uns für die Erstellung der Dossiers verantwortlich zeichnet, dann links von mir Karl Krobot, der in Market Access den Primary-Care-Bereich leitet, rechts von mir Christian Löbner, unser Medical Director, und ich bin Jutta Wendel-Schrief und leite den gesamten Bereich Market Access bei MSD.

Im ersten G-BA-Beschluss zu Sitagliptin hatte der G-BA einen Zusatznutzen für zwei Patientengruppen festgestellt. In der Zwischenzeit sind neue Daten generiert worden, aus denen sich Erkenntnisse ergeben haben, die diesen damals festgestellten Zusatznutzen verstärken und für eine weitere Patientengruppe einen Zusatznutzen belegen. Dies haben wir in unserem Dossier dargelegt.

Lassen Sie mich ganz kurz auf die drei Patientengruppen eingehen. Die erste Patientengruppe erhielt Sitagliptin in der Monotherapie, die zweite Patientengruppe Sitagliptin in Kombination mit Metformin und die dritte Patientengruppe Sitagliptin in Kombination mit Insulin.

Bei der ersten Patientengruppe, welche Sitagliptin als Monotherapie bekommt, ist der Zusatznutzen auch weiterhin durch die Daten der Studie P063 belegbar. Hier hatte das IQWiG darum gebeten, die neuen Zulassungsbedingungen von Metformin zu berücksichtigen. Diese Daten haben wir in unserer Stellungnahme dargelegt. Die dort dargestellten Analysen zeigen, dass die Bewertung des G-BA vom 1. Oktober 2013 weiterhin valide ist und die Studienergebnisse weiterhin herangezogen werden können. Damit bestätigt sich der Zusatznutzen für Sitagliptin in der Monotherapie.

Zweitens. Für die Anwendung von Sitagliptin zusammen mit Metformin haben wir eine neue Studie vorgelegt, womit sich die Evidenzgrundlage gegenüber dem Erstbeschluss sogar verbreitert hat. Für diese Patientengruppe gibt es nun drei anwendbare Studien mit Vorteilen bei der Gesamtsterblichkeit, bei schweren kardiovaskulären Ereignissen wie auch bei symptomatischen Hypoglykämien einschließlich der Vermeidung von schwerwiegenden Hypogly-

kämien, welche medizinische Maßnahmen erfordern oder als schwer eingestuft sind. Diese breite Evidenzgrundlage gegenüber der zVT Sulfonylharnstoff gibt es für kein anderes Antidiabetikum. Damit zeigen diese umfangreichen Daten für Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff in mehreren Endpunktdimensionen einen erheblichen Zusatznutzen.

Auch in der dritten Patientengruppe, bei der Sitagliptin zusätzlich zu Insulin gegeben wird, gibt es neue Studiendaten, die nun auch hier einen Zusatznutzen zeigen. Diese Studiendaten zeigen beim Endpunkt symptomatische Hypoglykämien einen Vorteil für Sitagliptin bei gleichzeitig besserer Blutzuckerkontrolle, woraus sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Sitagliptin mit Insulin gegenüber Insulintherapie alleine ergibt. – Dies sind die drei relevanten Patientengruppen zu Sitagliptin.

Für die Bewertung zu unserer Fixkombination Sitagliptin/Metformin ergibt sich der Zusatznutzen analog zu der Monosubstanz Sitagliptin, also für die Fixkombination alleine und zusätzlich zu Insulin. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die neue Datenlage zu Sitagliptin und zur Fixkombination Sitagliptin/Metformin diejenige zur Nutzenbewertung des ersten G-BA-Beschlusses übertrifft bzw. für die Verwendung zusätzlich zu Insulin einen neuen Erkenntnisgewinn mit einem Zusatznutzen auch für diese Patientengruppe ergeben hat.

Ich fasse kurz zusammen: Für die erste Patientengruppe, Sitagliptin in der Monotherapie, hat sich der Zusatznutzen bestätigt, für die zweite Patientengruppe, Sitagliptin mit Metformin, hat sich die Studienbasis für den erheblichen Zusatznutzen verbreitert, und für die dritte Patientengruppe, Sitagliptin mit Insulin, hat sich ein neuer beträchtlicher Zusatznutzen ergeben.

Haben Sie vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion hierzu mit Ihnen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Ich versuche jetzt in die Diskussion hineinzugehen und spreche gleich die Fachgesellschaften an. Ich habe mir zur Vorbereitung die Stellungnahme der DDG angesehen und greife jetzt einmal einige Punkte heraus: EMPA-REG-OUTCOME-Studie: eine Meilensteinstudie für die Diabetologie und Kardiologie; Empagliflozin senkt das Risiko für den primärem Endpunkt etc. pp. – Oder ich gehe einmal weiter, Kommentar der drei unterzeichnenden medizinischen Fachgesellschaften: EMPA-REG-OUTCOME ist eine internationale, von FDA auch im Design geforderte Sicherheitsstudie. – Ich führe das jetzt nicht weiter. – Herr Müller-Wieland, teilen Sie die Einschätzung des pU, oder wie sehen Sie die Situation grundsätzlich?

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Herr Vöcking, ich weiß jetzt nicht, worauf sich die Fragestellung bezieht. Aber die Zitate, die Sie eben gebracht haben, betreffen Empagliflozin, während wir jetzt meines Erachtens zu Sitagliptin verhandeln.

Herr Müller: Zur Erläuterung. Es geht im Prinzip darum, soweit ich das jetzt mitbekommen habe, dass sich der pU zur TECOS-Studie gar nicht geäußert hat, dass es aber zwischenzeitlich Ergebnisse der kardiovaskulären OUTCOME-Studie gibt, auch zu Sitagliptin, und dass dies ja das ist, was wir primär in den Befristungsauflagen gefordert haben, sodass wir jetzt gerne vor dem Hintergrund der Versorgungsrelevanz der EMPA-REG-Studie diskutieren möchten, wie Sie die TECOS-Studie und deren Ergebnisse einschätzen.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Gut, vielleicht zwei Punkte dazu. Erstens. Sowohl die EMPA-REG-OUTCOME- wie auch die TECOS-Studie sind vom Studiendesign her als Vorgabe von der FDA und damit auch unabhängig durchgeführt, nämlich zum einen durch die Oxford Study Group und zum anderen als kardiovaskuläre Sicherheitsstudie. Was bedeutet das? Das bedeutet, dass das Ziel Folgendes ist – wir werden es nachher wahrscheinlich auch noch einmal diskutieren –: Erst einmal soll getestet werden, ob die neue Substanz, in diesem Falle Sitagliptin, sozusagen einen von der Glukose unabhängigen Effekt hat. Safety heißt, möglichst die Sicherheit zu belegen – das, was auch immer der Wunsch des G-BA ist –, sodass eben klargelegt ist, dass es eine sichere Substanz ist. Wenn die Substanz sicher ist, kann man natürlich je nach Studiendesign weiter auswerten und fragen, ob eine Überlegenheit vorliegt. Das ist, dann auch im Design angepasst, bei EMPA-REG der Fall gewesen, beim Sitagliptin nicht.

Jetzt muss man aber als Erstes sagen: Diese SAFETY-Studie hat gezeigt, sie ist sicher. Damit gibt sie uns erst einmal sehr viele Daten, auch zu den wichtigen Fragen der Komorbiditäten, ob es sicher ist. Sie gibt uns zweitens Daten dazu, dass die Patienten alle ihre multiplen Medikamente beibehalten haben. Das heißt, auch in der kritischen Frage, wie viele Medikamente zusammenwirken usw., zeigt es die Sicherheit. Das Dritte ist, dass dann, wenn eine Beobachtung auftritt, wie zum Beispiel beim EMPA-REG-OUTCOME, die sicherlich da ist, diese dann sehr auf die Population bezogen ist, weil ja letztlich auch da noch unklar ist – wir haben das ja ausführlich diskutiert –, was der Mechanismus ist.

Deswegen betone ich: Bei der EMPA-REG-OUTCOME-Studie hatten alle Patienten eine kardiovaskuläre Vorerkrankung. Das klinische Spektrum bei der TECOS-Studie ist durchaus breiter und hat eben, dann auch noch einmal hervorgehoben, ein anderes Design. Damit wir das richtig verstehen: Es ist eine der wenigen Studien, die ganz bewusst, um eben einen möglichen Effekt des Blutzuckers auszuschließen – das war die Entscheidung nicht des pU, sondern die Entscheidung der Oxford Study Group –, einen sehr, sehr engen HbA1c-Range gewählt hat, um eben ganz sicher diese Hypothese testen zu können, dass diese Substanz in der Breite bei diesen Hochrisikopatienten kardiovaskulär sicher ist. Das hat sie belegt, und insofern ist aus unserer Sicht die Forderung der Befristung, nämlich genau diese Studie abzuwarten und zu sehen, auch wie die Sicherheit dieser Substanz in der kardiovaskulären Endpunktstudie aussieht, belegt, und zwar in dem Sinne positiv belegt: Sie ist sicher.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Dann gebe ich die Frage an die AkdÄ weiter.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wir würden die TECOS-Studie, wenn sie überhaupt etwas zeigt, so interpretieren, dass sie eher Schaden zumindest signalisiert oder dass sie Hinweise darauf gibt, zum Beispiel bezüglich Retinopathie und GFR-Änderung. Das waren ja zumindest zwei Endpunkte, die zuungunsten von Sitagliptin verlaufen sind. Die anderen, vor allem die kardiovaskulären Endpunkte, waren neutral. Für uns gibt diese TECOS-Studie, wenn man sie überhaupt im Rahmen der Nutzenbewertung für diese einzelnen Subindikationen beurteilen wollte, vielmehr eher global Hinweise dafür, dass ein Schaden auftritt; ich sage bewusst „Hinweise“, weil das angesichts der vielen Subgruppenauswertungen sicherlich mit Vorsicht zu interpretieren ist.

Ich halte es für bemerkenswert, dass gerade diese beiden Endpunkte Retinopathie und Nierenfunktion eher ungünstig beeinflusst werden, obwohl der HbA1c-Wert zwar nicht so deutlich, aber immerhin mit knapp 0,3 Prozent unter Sitagliptin eher günstiger lag. Es wird immer argumentiert, dass die HbA1c-Werte, die Blutzuckereinstellung, gerade für die mikrovaskulären Komplikationen von Bedeutung sind. Das würde damit eher widerlegt werden. Es stützt vielleicht unsere Position der AkdÄ, da wir immer gesagt haben, wir wollten tatsächlich nachgewiesene Vorteile sehen, klinisch relevante Vorteile, und würden uns nicht auf die HbA1c-Werte verlassen. Das sind Surrogatparameter, die für uns nicht ausreichend sind. Das haben wir, glaube ich, bei den ersten Anhörungen ausführlich dargestellt. Es ist auch weiterhin unsere Position.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke, Herr Wille. – Herr Rodewyk.

Herr Rodewyk: Ich habe noch einmal eine Frage an Professor Müller-Wieland. Sie haben gerade gesagt, die Oxford Study Group habe diesen engen HbA1c-Rahmen quasi vorgegeben. Das war für uns ein solcher Punkt: Die Patienten waren ja nicht schlecht eingestellt und kriegten dann noch ein zusätzlich blutzuckersenkendes Medikament obendrauf. Das war ein bisschen der Kritikpunkt. Das heißt, es war jetzt nicht der pharmazeutische Unternehmer, der das gewollt hat, um möglicherweise Hypoglykämien in bestimmten Armen herbeizuführen, sondern das war eine Vorgabe, die von außen gekommen ist.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Jetzt kann ich nur internationale Diskussionen wiedergeben: Das war intensivst diskutiert. Sie können sich vorstellen, dass der eine oder andere das auch lieber anders gesehen hätte. Aber rein aus dem wissenschaftlichen Grund, um zu sagen, eine Safety-Studie lebt davon, dass die HbA1c-Differenz zwischen Placebo- und Verum-Gruppe möglichst eng ist, also möglichst gering ist, wurde dieser niedrige HbA1c-Wert gewählt, damit die Wahrscheinlichkeit steigt, dass das erreicht wird und damit die Variabilität eben gering ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Müller, Rückfrage.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Vielleicht in Ergänzung dazu: Die Studie war ja auch so ausgelegt, dass sie eine möglichst lange Laufzeit haben sollte. Das beeinflusst natürlich auch das HbA1c-Fenster, das man dann für den Patienteneinschluss wählt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Für das Protokoll: Das war Professor Gallwitz. – Meine Bitte ist nur, trotzdem den Namen zu nennen, weil man für das Protokoll dann die Aussage besser zuordnen kann. – Herr Müller, Sie hatten eine Nachfrage.

Herr Müller: Eine Rückfrage zu den Endpunkten Retinopathie und GFR. Das sind ja Endpunkte, die durchaus mit dem Diabetes in Zusammenhang gebracht werden und die Sie ja auch noch bei der EMPA-REG-Studie als extrem relevant für die Patienten beschrieben haben. Können Sie sich noch einmal dazu äußern, wie Sie es einschätzen, dass wir jetzt in einer sehr großen kardiovaskulären Studie negative Ergebnisse für Sitagliptin haben?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Die Frage geht an wen?

Herr Müller: An die DDG.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Wir wollen ja sozusagen die Daten und die Studiendesigns weder ins Positive noch ins Negative verfrachten. Wir versuchen ja, sie zu bewerten. Der wesentliche Unterschied zur EMPA-REG-OUTCOME-Studie ist, gerade was die Inzidenz und Progression der Nephropathie angeht, dass direkt darauf gewählt worden ist. Es ist ein entsprechender kombinierter Punkt gewählt worden. Es ist die Progression der Mikroalbuminurie mit den klinischen Ereignissen gewählt worden, und es ist separat ausgewertet und publiziert worden.

Das ist eben sozusagen primär. Das wissen Sie; deswegen waren Sie ja auch mit Ihren ganzen Hinweisen sehr vorsichtig. Vielleicht machen wir es so: Entweder ist etwas signifikant, oder es ist etwas nicht signifikant. Ansonsten hat es den Charme einer Beobachtung. Das muss man dann sehen.

Zweitens geht es um die eGFR. Da können Sie auch sagen: Selbst bei Empagliflozin geht erst einmal die eGFR herunter, ist dann stabil beim laufenden – – Es ist dann schwer einzuschätzen, was es wirklich bedeutet. Deswegen, wenn überhaupt, nehmen wir dieses Neuauftreten und die Progression einer Mikroalbuminurie oder einer echten Nephropathie ernst. Jetzt möchte ich nicht wieder in die absoluten Zahlen gehen. Deswegen sage ich: Vom primären Punkt und von der Analyse her gibt es dafür keinen Hinweis. Deswegen würden wir „safe“ sagen.

Gerade deshalb, weil ja auch in der Placebogruppe die gängige Vergleichstherapie gewählt werden konnte, könnte man sogar eher, wenn man so argumentierte wie die AkdÄ, sagen, dass der Beleg da ist, dass es im Vergleich zu der gängigen Vergleichstherapie, jetzt zwar nicht in den Monosubstanzen, aber eben mindestens vergleichbar ist und damit der Beleg geführt ist. Dann sagen Sie es doch konkret: Hinweis ist Hinweis. Das ist kein Hinweis. Ein Hinweis ist etwas, was wirklich ein Signifikanzniveau hat; ansonsten ist es die Beobachtung einer Beobachtungsebene. So haben wir ja auch die Pankreaskarzinome einmal diskutiert; als sie dann in der Beobachtung niedriger waren, haben wir sie nicht mehr diskutiert. Dann müsste man sagen, man schützt vor Pankreaskarzinomen. Es wird abstrus. Der primäre Endpunkt war: Safety-Studie, riesige Studie, die längste Studie bei DPP-4-Hemmern, sicher.

Herr Müller: Die Retinopathien haben Sie jetzt nicht angesprochen?

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Bei der Retinopathie dürfen wir nicht vergessen, dass die Sitagliptine allmählich auch fast zehn Jahre im Markt sind. Das sollten wir auch nicht ganz vergessen. Zur Retinopathie: Es ist nicht dezidiert und primär davon ein Protokoll erhoben worden, wie man es direkt und präzise auswertet. Die Retinopathie ist sicherlich ein Endpunkt, der sehr, sehr schwierig prospektiv auszuwerten ist. Ich würde es erst einmal als eine reine Beobachtung werten und auch nicht sozusagen als einen Hinweis, dass diese Substanz schadet.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Dr. Wille und dann Herr Dr. Löbner.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich wollte nur einmal kurz darauf kommen: Das waren natürlich signifikante Ergebnisse. Wenn ich gesagt habe, Hinweis, dann habe ich das nur mit der Vorsicht

gemacht, dass viele Endpunkte ausgewertet worden sind und man da in das Problem des multiplen Testens hineinkommt. Aber die Daten waren natürlich sowohl für die GFR als auch für die Retinopathie signifikant. Wenn wir noch weitere nennen sollen, könnten wir noch weitere aufzählen, aber das zunächst einmal nur zu diesem Punkt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Dr. Löbner.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Ich möchte einen Punkt hervorheben: Was war das primäre Ziel der TECOS-Studie? Es bestand darin, zu zeigen, dass Sitagliptin kardiovaskulär sicher ist. Dem entsprechen auch die primären Endpunkte, die erhoben worden sind und die wir im Dossier auch dargestellt haben. Da ging es um MACE plus, MACE Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse, Therapieintensivierungen, schwere Hypoglykämien und Hospitalisierungen, besonders Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz. Das waren die primären Endpunkte, und das, was dabei herauskommt, ist das, worauf sich das Studienergebnis stützt.

Es sind insgesamt 39 weitere Endpunkte erhoben worden. Wenn Sie von der Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 zu 20 ausgehen, was ja bei einem p-Wert von 0,05 passiert, dann sind da schon allein durch Zufall zwei Endpunkte in die positive Richtung darunter. Sie haben es auch schon gehört: Ein paar gehen in die eine Richtung, Pankreaskarzinome sehen wir numerisch weniger. Was soll man daraus dann also machen?

Ich kann bloß zitieren, was die EMA daraus gemacht hat. Die EMA – ich zitiere jetzt hier aus dem entsprechenden EPAR – hat Folgendes geschrieben:

> No clinical relevant differences were observed in the incidence of diabetic eye disease, neuropathy, microalbuminuria, renal failure, peripheral vascular disease, gangrene, infections, gastrointestinal conditions, bone fractures and metabolic conditions.

Die EMA hat sich also auch diese Daten angeschaut und hat gesagt, dass sie da keine klinisch relevanten Unterschiede sieht.

Ich nenne einen weiteren Punkt, der aber meines Erachtens der wichtigste ist: Worüber reden wir hier in der Nutzenbewertung? Wir reden in der Nutzenbewertung über folgende Frage: Gibt es einen Vorteil von Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie? Die TECOS-Studie ist nicht darauf angelegt gewesen, diesen Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu zeigen, was übrigens auch das IQWiG in seiner Bewertung so sieht.

Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legen wir in großer Zahl vor für die Patientengruppe A – ohne Therapie –, für die Patientengruppe B – Kombination mit Metformin – und für die Patientengruppe C – Kombination mit Insulin – vor. Da gibt es die Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, und dort sehen Sie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ganz konsistent weniger Hypoglykämien in randomisierten, kontrollierten Studien und in gewissem Maße sogar bestimmte Vorteile bei der Mortalität. – Das vielleicht als Begründung, warum wir die TECOS-Studie als unterstützende Evidenz beigebracht haben, aber den Beleg des Zusatznutzens, wie es uns vom G-BA aufgegeben worden ist, auf die randomisierte Studie gegen die kontrollierte, gegen die zVT stützen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Unmittelbar dazu Herr Müller.

Herr Müller: Ich muss dazu etwas sagen, weil wir uns insofern falsch verstanden fühlen, als wir Ihnen in den Befristungsauflagen explizit aufgetragen haben, Daten zu kardiovaskulärer Sicherheit vorzutragen. Ich nehme das jetzt so ein bisschen als Ausweichdiskussion von Ihnen wahr, dass Sie jetzt die TECOS-Studie nicht diskutieren möchten. Ich lege durchaus großen Wert darauf, dass der G-BA bei Empagliflozin genau diese Studie, die ja von der FDA im Prinzip vom Design her vorgegeben wurde, gerade für diese Endpunkte als relevant bewertet und daraufhin auch einen Zusatznutzen beschlossen hat. Insofern würde ich jetzt für die nächste Zeit darum bitten, dass auch der pU auf die Ergebnisse der TECOS-Studie eingeht. Das sind diejenigen Daten, die der Bundesausschuss in den tragenden Gründen als die für den Diabetes patientenrelevanten Endpunkte beschrieben hat. Deswegen müssen wir die kleinen Studien nicht ausblenden, sondern im Kontext der großen Studie sehen. Das sind 15.000 Patienten, die Sie hier untersucht haben. Insofern würde ich Sie jetzt sozusagen ein wenig bremsen, wenn Sie sagen, der Zusatznutzen werde ja nur durch die kleinen Studien definiert. Also, ich glaube, es ist klar, dass die große TECOS-Studie für die Zusatznutzenbewertung relevant ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich nehme das einmal zum Anlass, an alle hier im Raum noch einmal die Bitte zu äußern, dass man versucht, die Dinge emotional im Grunde genommen etwas niedrigschwelliger zu betreiben. Wir sind hier nicht in der Situation, dass eine Entscheidung getroffen werden soll, sondern das ist hier eine reine Frage der Anhörung, in deren Rahmen Aspekte thematisiert werden, die sich aus dem bisherigen Verfahren ergeben haben. Wie das dann ganz am Ende durch das Gremium Unterausschuss bewertet wird, ist noch eine ganz andere Sache. Insofern bitte ich einfach um Nachsicht, wenn ein paar Dinge hinterfragt werden. Selbstverständlich kann jeder dazu dann wieder Stellung nehmen. Auch wenn Sie sagen, Sie wollen die TECOS-Studie nicht diskutieren und, und, und, oder Sie nehmen einen bestimmten Bezug dazu, dann ist das alles in Ordnung. Meine Bitte wäre nur, das relativ emotionsfrei hier zu erörtern. Das ist mein Anliegen. – Jetzt hatte sich zunächst einmal Herr Wille gemeldet, dann Herr Kaiser und dann Herr Mayer.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich weiß gar nicht, ob es nicht schon besprochen war; aber ich wollte vielleicht grundsätzlich noch einmal Folgendes sagen: Wir wollen im Grunde ja eigentlich, dass der Nutzen eines Mittels nachgewiesen wird. Von daher sieht die AkdÄ diese Auflage von der FDA und EMA nicht so ganz positiv; denn im Grunde hätte man eigentlich einen Nutzenbeleg fordern müssen. Ihn haben wir mit der TECOS-Studie auch nicht. Wir haben allenfalls mit diesen kardiovaskulären Endpunkten, wenn man sie so interpretieren will, eine ausreichende Sicherheit. Aber was wir natürlich für Patienten mit Diabetes mellitus haben wollen, ist, dass die kardiovaskulären Erkrankungen seltener auftreten, dass da ein absoluter Nutzen nachgewiesen wird. Das muss man auch noch einmal grundsätzlich sagen, wenn wir über diese große Studie, womit man das hätte nachweisen können, wenn es nachweisbar wäre, reden. In den Augen der AkdÄ ist es eigentlich sehr schade, dass man ein solches Projekt so vergeben hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich will das jetzt nicht kommentieren und nicht bewerten. Die Frage ist natürlich immer: Welche Intention hat eine Anfrage gehabt? – Es ist in der Welt; darüber kann man diskutieren, man kann Wünsche haben. Wir diskutieren erst einmal über die Faktenlage. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Dann versuche ich mich einmal der Faktenlage zuzuwenden. Zunächst einmal: Die GFR ist ein von Ihnen vorab definierter, sekundärer efficacy-Endpunkt, der neben denen steht, die Sie eben erwähnt haben. Wenn Sie sagen, das wäre nicht so, dann ist das nicht mit Ihrem Protokoll übereinstimmend.

Sie haben darüber hinaus die Retinopathien präspezifiziert über einen definierten Komplikationsfragebogen erhoben. Sie haben hier gewisse Qualitäten in Erhebungen dieser Endpunkte gebracht, wohl wissend, dass das natürlich relevante Endpunkte sind. Ich denke aber, dass man zum Beispiel bei der GFR natürlich ein bisschen aufpassen muss. Was wir hier sehen, ist ein Unterschied von wohl 1,5 ml/min zwischen den beiden Gruppen. Bei einer solch großen Studie – ich meine, da hat man sowieso sofort bei den stetigen Parametern einen statistisch signifikanten Unterschied – muss man sich natürlich fragen, ob das relevant ist. Bei einem Unterschied im Mittel von 1,5 wären wir sehr, sehr zurückhaltend, den als für relevant und damit auch als Nachteil zu bezeichnen. Das gilt dann für positive wie negative Effekte auf einen solchen Endpunkt gleichermaßen.

Nichtsdestotrotz bleibt bei den Retinopathien natürlich das Ergebnis. Da haben Sie einen statistisch signifikanten Nachteil für einen vorab definierten, nach Qualitätskriterien erhobenen und für Patienten relevanten Endpunkt. Das ist nun einmal Fakt. Diesen Fakt würde ich auch nicht versuchen wegzureden.

Jetzt muss man sich fragen: Welche Bedeutung hat das für die Nutzenbewertung? Da haben Sie auch völlig recht. Es ist ja nicht so, dass Sie diese Studie in Ihrem Bericht oder in Ihrem Dossier überhaupt nicht dargestellt hätten. Vielmehr haben Sie im Grunde genommen die Ergebnisse der Gesamtpopulation in jeder Teilpopulation immer wieder einmal dargestellt und dann dazu gesagt, ja, und das ist sicher.

Da muss man sich natürlich fragen, ob diese Schlussfolgerung daraus, das sei sicher, dann eine gerechtfertigte ist; denn zum einen sagen Sie eigentlich selber, dass Sie für diese konkrete Behandlungssituation – Mono-, Zweifach-, Dreifachtherapie – aus der TECOS-Studie eigentlich keine zielgenauen Daten ableiten können, machen aber eine Gesamtschau über alle Therapien, ohne die richtige Vergleichstherapie zu haben. Zum anderen haben Sie eben auch mindestens einen negativen Endpunkt der Retinopathien. Da muss man, einfach nur, um es wirklich einmal auf den Punkt zu bringen, sachgerecht sagen: Sie haben in dieser Studie keinen positiven, aber mindestens einen negativen Effekt. Welche Bedeutung er dann hat, muss man sich überlegen. Aber er ist nicht mit dem Hinweis auf irgendwelche Designschwächen wegzureden.

Nur noch einmal vielleicht auch zur DDG, aber auch zu Ihnen, und zwar zur Bedeutung von sekundären Endpunkten etc.: Bei der EMPA-REG-OUTCOME-Studie – das ist auch konsistent mit anderen Nutzenbewertungen – ist sehr stark auf relevante sekundäre Endpunkte abgehoben worden, zum Beispiel auf die End Stage Renal Disease. Es ist völlig nachvollziehbar, dass darauf abgehoben worden ist. Aber genauso muss man natürlich auch in negativen Fällen dann nicht das Argument heranziehen, das sei ja aber nur ein sekundärer Endpunkt. Also, da muss man ein bisschen aufpassen.

Sie als Hersteller gehen zum Beispiel sehr stark darauf ein, dass Sie in der Zweifachtherapie hier einen Mortalitätsvorteil hätten. Das, was Sie hier in der Mortalität haben, sind Daten, die Sie aus der Erhebung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse haben. Da ist nichts einmal vorab definiert an diesem Endpunkt. Man muss schon ein bisschen aufpassen, dass

man ein Gleichgewicht in der Argumentation wahrt, was relevant und was irrelevant ist, was eine Bedeutung von Vorabdefinition und Adjudizierung oder Nichtadjudizierung hat. Sie haben im Grunde genommen in der TECOS-Studie mit den Retinopathien – das habe ich eben schon beschrieben – eine Situation vorab definiert, nach Qualitätskriterien erhoben: statistisch signifikanter Nachteil. Das wegzureden ist meines Erachtens – damit sind wir jetzt bei den sachlichen Punkten – nicht angemessen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Löbner.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Wie gesagt, der Auftrag des G-BA, so wie wir ihn verstanden hatten, war, einen Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu zeigen und gleichzeitig die TECOS-Studie als Sicherheitsstudie ins Feld zu führen. Genauso, wie wir den Auftrag verstanden haben, haben wir das dargestellt.

Es gibt eine ganze Menge Endpunkte in der TECOS-Studie, die wirklich zur Auswertung präspezifiziert waren und als primäres und sekundäres Outcome genannt worden sind. Dazu gehört übrigens nicht die Retinopathie, auch wenn sie erhoben wurde, ebenso wie ganz viele, nämlich 39, andere Endpunkte, und das war präspezifiziert; da stimme ich mit Ihnen überein. Aber es war nicht präspezifiziert, sie auszuwerten. Es gab aber noch einen Endpunkt, der sogar präspezifiziert war, auszuwerten, und das waren die Hospitalisierungen. Da sehen wir weniger unter Sitagliptin. Das sollte vielleicht auch noch in die Waagschale geworfen werden, wenn man sich die Gesamtstudie anschaut und anfängt, in einzelne kleinere Endpunkte hineinzugehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Löbner. Ich nehme das einmal zum Anlass, zu sagen, dass ich ganz dankbar bin, dass intensiv die verschiedenen Themen im Grunde genommen jetzt diskutiert und abgearbeitet werden. Das ist genau Sinn und Zweck einer Anhörung. Wir sind heute nicht in der Situation – ich wiederhole das einmal –, dass dieser Kreis entscheiden würde, wie er im Grunde entscheiden will. Für mich ist ganz wichtig, unterschiedliche Positionen und auch Ihre Sichtweisen darzustellen. Die Bewertung kommt an einer anderen Stelle; wie sie erfolgt, dazu habe ich momentan überhaupt kein Votum. Ich bin erst einmal dankbar dafür, dass unterschiedliche Positionen dargestellt werden. Ich bitte aber eben auch um Verständnis und darum – das sage ich jetzt wirklich in Richtung aller –, erst einmal anzuhören, was der eine oder die andere zu dem Thema sagt. – Okay, gut. – Herr Kaiser, Sie hatten eine weitere Frage.

Herr Dr. Kaiser: Ich will auf den Punkt mit den Hospitalisierungen eingehen. Es ist völlig richtig. Wir hatten auch geschrieben, dass die Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien – das ist der wesentliche Treiber für diesen Unterschied – unterschiedlich sind, und zwar statistisch signifikant. Häufiger treten Hospitalisierungen wegen Hyperglykämien in der Vergleichsgruppe auf. Das ist eben die Ausprägung dessen, dass Sie entgegen der ursprünglichen Planung hier keine glykämische Equipoise erreicht haben. Das sehen Sie an den entsprechenden Verläufen, an den HbA1c-Zielwerten und an den HbA1c-Verläufen. Das ist das Problem.

Dies dann als Vorteil zu werten, wenn man qua Design und qua Umsetzung in den konkreten Studienzentren eigentlich nicht das erreicht hat, was man ursprünglich im Design erreichen

wollte, nämlich eine Glycemic Equipoise, ist natürlich – – Da muss man sich auch fragen, ob das dann wirklich sachgerecht ist.

Ich denke, dass man mit der Studie folgendermaßen in der Situation steht: Sie haben beabsichtigt, eine bestimmte Patientengruppe ebendiesen zwei Therapien zuzuordnen, einmal einer Behandlung mit Sitagliptin, einmal einer Behandlung ohne Sitagliptin; das ist ja im engeren Sinne keine placebokontrollierte Studie, sondern es ist ja in der Vergleichsgruppe eine andere Therapie gewählt worden, eine Standardtherapie. Das ursprüngliche Anliegen war allerdings a) Glycemic Equipoise zu erreichen, und b) war auch das Kriterium, dass man eigentlich behandlungsbedürftige Patienten, und zwar eskalationsbedürftige Patienten, für die Blutzuckereinstellung eingeschlossen hat, für wie sinnvoll man das auch immer in diesen HbA1c-Bereichen hält, in denen die Patienten eingeschlossen worden sind; aber das war nun einmal das Einschlusskriterium, und das ist ja auch die Zulassungsvoraussetzung für Sitagliptin. Sonst dürften Sie Sitagliptin überhaupt nicht einsetzen.

Passiert ist Folgendes: Zum einen haben Sie diese Glycemic Equipoise nicht erreicht, was offensichtlich dadurch bedingt wurde, dass in den Studienzentren das doch nicht so umgesetzt wurde, wie Sie es sich erwartet haben, und zum anderen ist eben auch diese Eskalation so nicht sichtbar. Da sieht man ja, dass in bestimmten höheren Regionen – sowohl Nüchternglukose und Nüchtern-Blutzucker als auch in HbA1c-Bereichen – noch ein Großteil von Patienten ist, hinsichtlich derer man sich ernsthaft fragen muss, warum da keine Therapieeskalation im Studienverlauf stattgefunden hat, obwohl diese Patienten per Definition eigentlich einer Eskalation bedurft hätten.

Vielleicht können Sie dazu auch noch einmal Stellung nehmen, was da eigentlich in den einzelnen Regionen passiert ist; denn leider haben Sie im Stellungnahmeverfahren, so wie Sie es auch im Dossier nicht gemacht haben, keine regionalen Analysen vorgelegt, obwohl wir das explizit erwähnt hatten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Löbner, versuchen Sie das jetzt einmal abzuarbeiten.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Ja, ich versuche gerade, diese ganzen Fragen zu ordnen. – Vielleicht der erste Punkt zu den Hospitalisierungen: Nicht die Gänze der Vorteile bei den Hospitalisierungen ist durch Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien zu erklären. Ich glaube aber ganz ehrlich, dass das ein riesengroßer Vorteil für die Substanz ist, der sich in dieser Studie abbildet. Die Studienärzte hatten wie im realen Leben alles in der Hand, um ihre Patienten zu behandeln, außer dem Aspekt, dass sie einmal zusätzlich Sitagliptin hatten, während sie es das andere Mal nicht hatten. Genau in dieser Realität ist es zuerst zu diesem Unterschied gekommen, der im weiteren Verlauf der Studie dann allerdings zusammenschmilzt, dass die Patienten mit Sitagliptin bezüglich der HbA1c-Senkung etwas besser sind. Das schmilzt dann am Ende zusammen; nach Woche 48 waren es nur noch 0,1 Prozent HbA1c. Das heißt, das ist relativ wenig. Ich glaube, dass das eigentlich eine sehr große – – Statt Grund zu einer Kritik am Studiendesign sollte es ein Vorteil für die Patienten sein, die Sitagliptin bekommen haben, dass sie weniger häufig im Krankenhaus sind. Wenn das kein Vorteil für die Patienten ist, dann weiß ich nicht, was ein Vorteil sein soll.

Der zweite Teil ist noch einmal eine Bitte, die TECOS-Studie als das zu nehmen, was sie ist, als eine Studie, die eine Fragestellung beantwortet, nämlich: Ist die Substanz kardiovaskulär

sicher? Ich glaube, diese Frage ist beantwortet worden; alles andere überfrachtet die Studie, weil man dann ins statistische Nirwana kommt.

Die Frage, ob es kardiovaskulär sicher sei, ist aufgrund des Endpunktes MACE plus, also schwere kardiovaskuläre Ereignisse, und zusätzlich, weil das auch ein relevanter Endpunkt ist, aufgrund der Hospitalisierungen bezüglich Herzinsuffizienz beantwortet worden. Für diese beiden Endpunkte haben wir regionale Analysen vorgelegt, die keinerlei Unterschied zeigen. Es macht also auch überhaupt keinen Sinn, da weiter in die Tiefe zu bohren und zu schauen, was die Ursache dafür ist, dass es keine Unterschiede gibt. Sie schauen normalerweise in weitere Subanalysen hinein, wenn Sie den Unterschied sehen und wissen wollen, was das treibt. Aber Sie schauen nicht einfach einmal so, ob es darunter noch irgendwelche Unterschiede gibt, wenn die Hauptendpunkte in der Studie regional gleich sind. Auch da darf ich wieder auf den Assessment Report der EMA verweisen, die sich ebenfalls eine Vielzahl von Subgruppen angeschaut hat und ebenfalls zu der Schlussfolgerung kommt, dass es keine regionalen Unterschiede gibt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, sind jetzt alle Fragen erst einmal beantwortet? Ich habe jetzt nicht nachgehakt, welche nicht. Aber Sie können noch einmal nachfragen. – Zunächst, Herr Löbner, danke. – Okay, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zu dem regionalen Unterschied erst einmal als grundsätzliche Bemerkung: Sie sollten es sowohl dem IQWiG als auch dem G-BA überlassen, welche Analysen sie für relevant halten. Wenn Sie sagen, weil Sie bei zwei Endpunkten keine regionalen Unterschiede gesehen haben, machen Sie das nicht, dann ist das zwar Ihre Entscheidung, aber das bedeutet schlicht und einfach, dass Sie das, was andere für relevant halten, dann einfach nicht vorlegen.

Sie haben hier einen Unterschied in Hospitalisierungen wegen Hyperglykämien. Sie haben hier keine Analysen regionaler Effekte auf die Blutzuckerkontrolle gemacht, auf das, was tatsächlich an Behandlung passiert ist. Das liegt alles nicht vor, und das haben wir entsprechend erwähnt. Insofern wäre es schon sinnvoll gewesen, diese Dinge auch vorzulegen. Aber das haben Sie eben leider, wie gesagt, nicht gemacht, sodass man letztendlich – weil Sie eben die Worte verwendet haben, den Ärzten habe ja alles zur Verfügung gestanden – gar nicht beurteilen kann, was eigentlich wie wo gelaufen ist, weil Sie Analysen gar nicht so vorgelegt haben; denn sicherlich stand nicht allen Ärzten in diesen multinationalen Studien alles zur Verfügung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Löbner, wollen Sie darauf antworten? – Okay, gut. Das habe ich mir fast gedacht. – Ich habe auf der Agenda Herrn Mayer, dann Herrn Hastedt und dann Frau Wenzel-Seifert. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Herr Kaiser hat die meisten Fragen, die ich auch hatte, schon gestellt. Ich habe noch einmal eine Frage an Herrn Müller-Wieland. Sie haben vorher die Designs der Oxford Study Group, die sozusagen alle Langzeitstudien mit kreiert hätten, angesprochen und haben dann gesagt, hier sollten Studien aufgesetzt werden, die unabhängig von der BZ-Einstellung sein sollten. Jetzt frage ich: Wie haben Sie das „unabhängig“ gemeint? Unabhängig davon, wie gut sie im Vergleichsarm eingestellt sind, oder unabhängig, weil die in beiden Armen gleich gut eingestellt werden sollten?

Ich verstehe es so: Wenn man sagt, man macht irgendetwas unabhängig von irgendeiner Variablen, dann sollten beide Arme sozusagen gleiche Bedingungen haben, damit man sagen kann, es ist unabhängig von irgendetwas. Aber gerade das war ja eigentlich hier nicht der Fall, wie Herr Kaiser sagte, sodass eigentlich hier eine Abhängigkeit bestand, nämlich, dass die Blutzuckereinstellung in beiden Armen nicht gleich war, und damit wäre ja eigentlich die intendierte Aussagekraft dieser Langzeitstudien, nämlich dass die CV-Events beurteilbar werden, infrage zu stellen. Oder habe ich Sie da vorher falsch verstanden?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich gebe das jetzt so wieder: Wir reden jetzt über das Design einer Safety-Studie. Was sie testen soll, ist, ob das neue zu testende Molekül, ganz allgemein gesprochen, unabhängig von der Glukosesenkung, sicher ist; anderenfalls hätten Sie ja zwei Variablen. Jetzt kommt natürlich die kritische Frage: Wie kann man das testen? Das ist kompliziert, klar. Deswegen hat man sich – das können Sie kritisieren, aber so ist es jetzt erst einmal; es gibt auch viele Rationale dafür – bei allen Safety-Studien gedacht: Wie soll man das machen?

Das macht man, indem die eine Gruppe, sozusagen in diesem Falle diejenige, die die Dosis Sitagliptin bekommt – – während in der placebokontrollierten Gruppe die Therapie als Usual Care eskaliert werden soll. Deswegen stellt sich natürlich auch die Frage – darauf komme ich vielleicht auch noch, wenn ich darf, zu einem Satz zu der Eskalation – nach den Maßgaben vor Ort, wir sagen, die Frage nach den Leitlinien, die im Prinzip vor Ort bei diesen Multicenter-Studien liegen, weil wir nicht alle Länder gleichmachen können, wonach sie die Therapie als Usual Care eskalieren sollen. Damit bekommen Sie eine Wahrscheinlichkeit, natürlich mit dem Ziel, dass Sie auch in der Placebogruppe weiter eskalieren, damit der Unterschied sehr klein wird. Jetzt gibt es zwei Fragen. Die eine ist: Was erkennen wir denn im Prinzip als einen signifikanten Unterschied im HbA1c-Wert an? Also, was ist denn nun diese Equipoise? Natürlich kann man sagen, 0,1 Unterschied ist 0,1 Unterschied, selbstverständlich. Man kann sagen, 0,3 ist ein Unterschied. Gängig in der Regel, je nachdem, ist eine Größenordnung von kleiner 0,4 – da gibt es unterschiedliche Varianzen –, sodass sie eine Ähnlichkeit haben.

Zu der Frage der Eskalation: Aus meiner Sicht – Herr Kaiser, wir haben uns darüber auch schon an anderer Stelle völlig entspannt unterhalten – sollte man sich das noch einmal sehr genau angucken. Also, wenn das HbA1c in dem placebokontrollierten Arm nicht weiter gesenkt wird, dann ist die eine Annahme, hier wurde nicht adäquat eskaliert. Ich kann nur sagen, die Menschen, jedenfalls in den Studien – deshalb macht man sie ja doppelblind –, machen das, was sie normalerweise machen würden.

Der zweite Punkt ist: Es kann natürlich gerade sein, dass wir testen – – Deswegen halte ich diese Safety-Studien für extrem wichtig für die Versorgung, weil der placebokontrollierte Arm Ihnen genau zeigt – wahrscheinlich, weil sie Sorge haben, weil Sie keine hypoglykämiesicheren Substanzen haben, wenn Sie herunterkommen –, dass Sie eben nicht so eskalieren, wie Sie es tun würden, wenn Sie hypoglykämiesichere Substanzen hätten. Erst einmal ist es ein eigentlicher Test des wirklichen Lebens.

Das Zweite ist, und das wissen wir aus UKPDS, das wissen wir aus der ADOPT, das wissen wir aus allen klinischen Verläufen: Der normale Verlauf des Typ-2-Diabetes – also das, was ich erwarten würde, wenn nicht eskaliert werden würde – ist, dass der HbA1c über die drei, vier Jahre ansteigt, in aller Regel in der Größenordnung von 1 bis 1,5 Prozent. Wenn er das nicht tut, ist das ja schon ein Effekt der Eskalation in dem placebokontrollierten Arm. Also, um die Frage zu beantworten: Im Safety versuchen Sie, das so eng wie möglich zu machen, um genau den Effekt eines möglichen HbA1c-Effektes, der ja sowieso von anderer Seite diskutiert wird – auf der anderen Seite ist das nun einmal der Parameter, der schon aus vielerlei Gründen für die Diabetestherapie weiterhin international Relevanz hat –, anzugleichen, um im Prinzip zu fragen, ob unabhängig von der Glukosesenkung die Zugabe dieses neuen Moleküls zur Therapie nicht per se toxisch ist. Das ist die Hypothese, und das ist der Weg der Testung bei kardiovaskulären Sicherheitsstudien.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Sekunde, Herr Löbner, ich nehme Sie gleich dran. – Herr Professor Gallwitz, Sie wollten ergänzen?

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Eigentlich ist der Punkt genannt worden. Ich wollte nur noch einmal unterstreichen, dass eben in UKPDS und auch in der ADOPT-Studie bei gleicher Therapie über die Zeit der HbA1c-Wert immer angestiegen ist, sodass eben eine HbA1c-Konstanz in der Studie schon zeigt, dass die Therapie intensiviert wurde und eskaliert wurde.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Löbner dazu.

Herr Dr. Dr. Löbner (MDS): Ich möchte auf einen Punkt von Herrn Kaiser kurz eingehen und dann noch ein anderes Beispiel heranziehen, was diesen Punkt mit Glycemic Equipoise und den Konsequenzen recht gut beschreibt, wenn ich darf.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Dr. Löbner (MDS): Der erste Punkt ist – er war mir noch durchgerutscht –, dass Herr Kaiser gesagt hat: Ja, im Modul B und numerisch auch im Modul A referenzieren wir auch darüber, dass es weniger Todesfälle unter Sitagliptin gibt, verglichen mit Sulfonylharnstoff. Da sagen Sie ganz richtig, das war nicht präspezifiziert, wobei man sagen muss, dass Todesfälle relativ selten fehldiagnostiziert werden.

Ihre Kritik würde aber durchaus gelten, wenn wir bloß eine einzige Studie hätten und man das da sähe. Dann würde man sich tatsächlich fragen: Hm, hat man hier irgendeinen Zufallsbefund? Aber wir haben jetzt drei Studien für die Patienten mit Metformin vorgelegt, und darin sehen wir ganz konsistent eine Verbesserung oder eine geringere Anzahl von Todesfällen, verglichen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff, einmal signifikant, einmal nur als Trend. Aber wenn man das metaanalytisch zusammenfasst, dann bleibt dieser Trend bestehen und wird sogar in sehr hohem Maße signifikant. Ähnliche Trends sieht man auch in der Monotherapie. Das heißt, man hat hier nicht bloß eine Studie, anhand derer man das sieht, sondern mehrere, was das Ganze dann doch irgendwann deutlich erhärtet, verglichen damit, wenn Sie es nur in einer Studie haben, auch wenn es nicht präspezifiziert war.

Bei dem anderen Punkt ging es noch um das Thema Glycemic Equipoise. Ich möchte noch auf einen anderen Bereich verweisen, der recht gut erklärt, wie der Zusammenhang ist, und zwar ist das die Studie P260, die wir vorgelegt haben, um den Zusatznutzen für Sitagliptin on top of Insulin zu zeigen. Was haben Sie dort gesehen? Sie haben einmal Patienten, die nur Insulin bekommen, und das kann eskaliert werden. Im anderen Arm bekommen die Patienten auf das Insulin Sitagliptin dazu. Was passiert? Weil man versucht, die Patienten vor unnötigen Hypoglykämien zu schützen, ist die Eskalation des Insulins nur dann möglich, wenn es keine Hypoglykämien gibt. Was ist hier in dem Fall passiert? Sie haben durch Sitagliptin-Zugabe eine deutlich stärkere Blutzuckersenkung, nämlich 0,45 Prozentpunkte HbA1c, und trotzdem weniger Hypoglykämien. Wenn Sie Insulin alleine steigern, dann haben Sie eine deutlich schwächere HbA1c-Senkung, weil Sie irgendwann an die Grenzen stoßen, dass Ihnen die Hypoglykämien um die Ohren fliegen, und trotzdem mehr Hypoglykämien. Wenn man das Ganze weiter heruntergebracht hätte, dann hätte man in diesem Fall sogar noch deutlich mehr Hypoglykämien unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie gehabt. Das heißt, Sie stoßen irgendwann an die Grenze, dass Sie den Blutzucker nicht unbegrenzt nach unten prügeln können, ohne eine Vielzahl von Hypoglykämien in Kauf zu nehmen, was sicher nicht im Sinne der Patientensicherheit ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Auf der Agenda habe ich jetzt Herrn Hastedt, Frau Wenzel-Seifert und dann Herrn Müller. – Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Das hat sich schon erledigt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte doch noch einmal auf das Studiendesign von der TECOS-Studie zurückkommen. Es wurde eben gesagt, sie spiegele das wirkliche Leben wider. Das finden wir etwas verwunderlich; denn der Ausgangs-HbA1c-Wert betrug zu Studienbeginn 7,2, und 33 Prozent der Patienten hatten sogar HbA1c-Werte unter 7. Würde man Patienten in dieser Situation im wirklichen Leben eigentlich tatsächlich zusätzlich mit einem Medikament antidiabetisch behandeln?

Wir haben hier kardiovaskulär problematische Patienten, einen großen Teil von ihnen mit manifesten Erkrankungen, einen Teil mit Risikofaktoren, mehreren Risikofaktoren. Wir haben im letzten Verfahren, als es um Empagliflozin ging, festgestellt – da war der Ausgangswert deutlich höher; da war er über 8 –, dass da unter Umständen nicht ausreichend eskaliert wurde. Wir haben uns darauf verständigt, dass man bei diesen Patienten eigentlich eher höhere HbA1c-Zielwerte sieht, um Hypoglykämiegefahr auszuschließen. Es ist hier ja wohl sogar so, dass einige Endpunkte, die für uns in der Bewertung sehr wichtig sind und die wir als patientenrelevant betrachten, hinsichtlich der Hypoglykämien, der symptomatischen und der schweren Hypoglykämien, gar nicht ausreichend operationalisiert und auswertbar sind. Wir wissen also gar nicht, ob es hier zu Hypoglykämien gekommen ist. Inwieweit spiegelt denn eigentlich diese Studie tatsächlich den Behandlungsalltag der Patienten wider? Das ist ja so ein Härtetest.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, an wen geht jetzt die Frage, an den pU, auch an die Kliniker, oder? – Ich würde die Frage sowohl an den pU wie an die Kliniker richten. Wer fängt an? – Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Gut. Ich möchte daraus zwei Teile machen. Bei dem einen Teil ging es um die Wertigkeit des placebokontrollierten Arms in kardiovaskulären Sicherheitsstudien und die Interpretation der bestehenden oder nicht bestehenden Eskalationsbedürftigkeit. Da hatte ich gesagt, und zwar sehr allgemein gesprochen für kardiovaskuläre Sicherheitsstudien, dass man bitte nicht vergessen sollte, dass man eigentlich, wenn man an placebokontrollierter Versorgungsforschung prospektiv interessiert ist, durchaus auch diesen placebokontrollierten Arm, wenn man ihn sich genau anguckt, werten könnte bzw. auch werten sollte, dass das eigentlich durchaus, da wir ja sonst keine Daten haben, eine versorgungsrelevante prospektive Beobachtung ist.

Eine völlig andere Frage ist jetzt Ihre, nämlich die Frage danach, ob TECOS das Bild desjenigen Patienten widerspiegelt, bei dem wir normalerweise auch eskalieren würden. Dann führen Sie gleich mit einer Bewertung an, dass die Patienten sehr, sehr gut eingestellt sind. Ich bleibe dabei lieber deskriptiv und sage: Natürlich haben wir einen HbA1c-Wert in einem relativ niedrigen Bereich. Die Gründe in dieser Studie für die Auswahl dieses niedrigen HbA1c-Werts hatten wir eingangs, glaube ich, ausführlich diskutiert. Das hat unter anderem natürlich auch den Grund, dass man ihn gewählt hat, um möglichst nahe – –, also die Enge zwischen den HbA1c-Werten über die Studie eng zu halten.

Jetzt kommt jetzt die zweite, die klinisch pragmatische Frage. Wenn Sie mich als behandelnden Arzt oder als Privatperson fragen, würden Sie es denn wagen, diese Patienten zu behandeln, dann möchte ich das auch formal machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nicht als Privatperson. Sie sind hier der Gutachter.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ja, aber das ist ja auch – – Gut, dann eben als Gutachter. Wenn Sie mich als behandelnden Arzt – das mache ich nun mal als einzelne Person – fragen, wie ich als Gutachter einen Patienten behandeln würde, dann muss man natürlich zwei Sachen sagen: Die Empfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft – – Da sind wir ja auch international nicht alle einig: Bei Patienten mit übrigens nicht hohem kardiovaskulärem Risiko, sondern eher mit bestehender kardiovaskulärer Vorerkrankung wurde damals ein Bereich von 6,5 bis 7,5 gewählt, basierend auf den Daten der prospektiven Efficacy Trials, Accord etc., wo eben ein Hinweis – die Diskussion ist bis heute nicht klar – besteht, eben die Relevanz der Hypoglykämie, dass wir sagen, wir wollen da eine Hypoglykämiesicherheit.

Jetzt noch einmal zurück zu dem ganzen Verfahren. Was wir ja an den DPP-4-Hemmern besonders schätzen, ist, dass es aufgrund des molekularen Wirkmechanismus eine hypoglykämiesichere Therapie ist, übrigens im Gegensatz zur Vergleichstherapie, abgesehen davon, dass es keine Daten gibt, über die wir hier in Bezug auf die Vergleichstherapie diskutieren, die immer wieder angeführt wird. Aber das wissen wir ja. Das heißt, das ist eine hypoglykämiesichere Therapie. Bei Patienten, wenn sie Anfang 50 sind – ich bin zwar in einem jugendlichen Alter, aber ich könnte mich fast betroffen fühlen, wenn ich Diabetes hätte –, ist es eine individuelle Entscheidung. Dann kann ich nur sagen: Da gibt es sicherlich unterschiedliche Ansätze. Aber bei einem Patienten, der noch eine mittlere Lebenserwartung von über 30 Jahren hat, können Sie es durchaus rechtfertigen, zu sagen: Wir möchten das HbA1c, wie es auch in anderen Leitlinien empfohlen ist – kleiner 7,0 oder kleiner 6,5 –, im-

mer vorausgesetzt, es ist hypoglykämiesicher. Da diese Substanzklasse vom Wirkmechanismus her hypoglykämiesicher ist: Ja, ich würde diese Patienten behandeln.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Eine Sekunde, bitte. Bevor Sie das Wort bekommen, hat Frau Wenzel-Seifert noch eine weitere Frage. – Ich habe Sie nicht vergessen.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, ich muss noch einmal nachfragen: Das Durchschnittsalter im TECOS war so um die Mitte 60, und das war jetzt kardiovaskulär, Risikopatient, manifeste Erkrankung. Würden Sie die auch so behandeln?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich würde die Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko, auch wenn sie Anfang 60 sind, was übrigens eigentlich kein hohes Alter ist – ich will jetzt auch nicht in die Runde gucken –, so sicher wie möglich und, was die HbA1c-Senkung angeht, so effektiv wie nötig und möglich behandeln, immer vorausgesetzt, es ist eine sichere Therapie, was heißt, keine Hypoglykämien. Dies ist hier vorhanden; also würde ich sie so behandeln.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Müller-Wieland. – Herr Löbner.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Ich möchte noch auf zwei Punkte eingehen, die Sie gesagt haben. Der Erste ist: Wir befinden uns hier natürlich in einem Bestandsmarktverfahren. Die TECOS-Studie ist mit dem Erkenntnisstand aufgelegt worden, der bestand, als sie aufgelegt worden ist. Da waren viele von den Sachen, die Sie jetzt zitiert haben, noch nicht verfügbar.

Der zweite Punkt, den Sie ansprechen, ist aber ein ganz relevanter, und das ist die Frage der Hypo-glykämien. Auch da sollte man sich anschauen, welche Art Studiendesign geeignet ist, um die Frage nach Hypoglykämien zu beantworten. In der TECOS-Studie haben Sie im Vergleichsarm und auch als Backgroundtherapie zu Sitagliptin eine äußerst bunte Mischung von Substanzen, die zum Teil Hypoglykämien auslösen und zum Teil Hypoglykämien nicht auslösen. Das heißt, für die Beantwortung der Frage, ob Sitagliptin einen Vorteil bezüglich Hypoglykämien hat, ist die TECOS-Studie vermutlich keine besonders geeignete Studie.

Wir haben aber genau solche Studien, die genau diese Frage beantworten, gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgelegt, und da sehen wir einen Vorteil für Sitagliptin sogar bei Hypoglykämien, die medizinische Fremdhilfe erfordern. Das ist ein sehr konsistenter Vorteil, der sich mehr oder weniger stark durch alle Patientengruppen hindurchzieht. Das heißt, diese Frage betreffend Hypoglykämien haben wir dort mit Studien beantwortet, die kontrolliert und randomisiert sind und genau diese Fragen auch beantworten können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Löbner, schönen Dank. – Wenn es zur Beruhigung der Gemüter dient, dann kann es sein, dass sich dieses Gremium und ganz bestimmte Teilnehmer in diesem Gremium mit diesem Thema Hypoglykämien sehr intensiv beschäftigt haben und dies den Ausschuss immer wieder beschäftigt hat. Sie können also davon ausgehen, dass hier doch eine gewisse Expertise vorhanden ist. Das sage ich nur einfach zur Beruhigung. Aber ich würde die Frage von Frau Wenzel einfach gern noch einmal weitergeben.

Herr Wille, kann die AkdÄ sich dazu äußern? – Ich weiß nicht, ob Sie sich vielleicht noch dazu äußern wollen; ich will Sie jetzt nicht auseinanderdividieren. Mir geht es nur darum, von den Klinikern zu erfahren, wie deren Sichtweise ist.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wir würden das ganz ähnlich beurteilen, wie es gerade von KBV-Seite kam, mit den Einschlusskriterien und bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung, dass dies halt ein geeignetes Kollektiv ist, bei dem man die Therapie noch intensivieren muss. Das würden wir ganz ähnlich sehen.

Ich wollte im Grunde genommen eigentlich noch zu einem anderen Punkt kategorisch sagen: Diese Gliptine verursachen keine Hypoglykämien. Das ist meines Erachtens nicht ganz richtig. Es ist sicherlich so, dass doch immer wieder dann, wenn die Substanzen kombiniert werden, beobachtet wird, dass die Hypoglykämierate größer wird. Es ist nicht viel, aber immerhin kann man es nicht so ganz kategorisch sagen, glaube ich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Jetzt gehe ich der Reihe nach: Herr Professor Müller-Wieland und Herr Professor Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ganz kurz noch zwei Ergänzungen zu dieser klinischen Frage. Erstens. Die Frage in Bezug auf Hypoglykämien, Herr Wille, ist ja, ob die Substanz per se eine Hypoglykämie auslöst oder nicht nur in der Kombination. In der Kombination kann sie zu Hypo-glykämien führen, weil meistens der Partner eine Substanz ist, die eben Hypoglykämien macht. Wenn dieser Partner nicht entsprechend in der Dosis reduziert wird, dann treten Hypoglykämien auf. Genau deswegen möchte ich die Antwort auf die vorhin gestellte Frage, ob ich diese Patienten behandeln würde, fairnesshalber ergänzen: Ja, ich würde sie mit einem DPP-4-Hemmer behandeln. Ich würde sie genau aufgrund des Risikos nicht mit der Vergleichstherapie behandeln.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Professor Gallwitz, Herr Wille, und dann würde ich gern die Frage noch einmal an Herrn Professor Schnell weitergeben. – Sie halten sich immer so dezent im Hintergrund.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Meine Wortmeldung hat sich erübrigt. Es war das Gleiche wie von Herrn Müller-Wieland.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Wille, ganz kurz.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Nur ganz kurz: Allerdings würde das Behandeln dieser Patienten mit einem HbA1c von 6,5 den Leitlinienempfehlungen widersprechen, auch mit Gliptinen zu behandeln.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Möchten Sie noch einen Kommentar dazu? – Die Leitlinie ist, dass wir eine individualisierte Therapie durchführen. Die Frage war an mich als behandelnder Arzt im Gegensatz zu anderen hier am Tisch und als Gutachter gerichtet, was ich tun würde. Immerhin sage ich auch, was ich tun würde: Ich würde individualisiert behandeln. Wenn es ein Patient mit einem hohen kardiovaskulären Risiko ist, würde ich mit einer

hypoglykämiesicheren Therapie behandeln, und wenn er relativ jung ist, so weit wie möglich. Aber ich denke, wir müssen jetzt auch weiterkommen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wir werden es nicht schaffen, dass wir einen medizinisch-wissenschaftlichen Streit jetzt hier an diesem Tisch schlichten. – Herr Wille, einen Satz noch.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Nur einen Satz: Es ist aber hier in der TECOS-Studie nicht so gewesen, dass eine individualisierte Therapie vorgesehen war; das ist nicht der Fall.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das lasse ich jetzt einmal so stehen. – Herr Professor Schnell, mich würde einmal interessieren, wie Sie das sehen.

Herr Prof. Dr. Schnell (Forschergruppe Diabetes): Vielen Dank für die Erteilung des Worts. – Ich kann mich hier – daher wollte ich auch nicht redundant sein – der Sicht der DDG wirklich vollends anschließen. Einerseits sage ich auf die zuletzt diskutierte Frage, wie weit man den HbA1c-Wert senken würde: immer so weit, wie es möglich ist, ohne dass eine Hypoglykämie auftritt, auch bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten, so wie es in der TECOS-Studie steht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das ist das, was Herr Dr. Löbner auch angesprochen hatte.

Herr Prof. Dr. Schnell (Forschergruppe Diabetes): Ja. – Erfolg ist daher, immer die Hypoglykämievermeidung im Vordergrund zu haben, und dann, wenn das sicher möglich ist, auch bei diesen Hochrisikopatienten einen HbA1c-Wert unter 7 Prozent anzustreben.

Ich möchte noch auf einen anderen Aspekt hinweisen. Sie baten ja auch, die unterschiedlichen Facetten in die Kommentare aufzunehmen. Die TECOS-Studie ist eine kardiovaskuläre Sicherheitsstudie, und ich denke, es gilt hier auch bei der Interpretation oder der Diskussion, so wie sie bisher geführt wird, wirklich auch das zu berücksichtigen: Was kann eine Studie vom Studiendesign her leisten, und was kann sie nicht leisten? Da gibt es immer Grenzen, auch bei diesem Studiendesign, was ja in gewisser Weise auch vorgegeben worden ist.

Ich möchte Wert darauf legen, dass wir nicht vergessen sollten, dass wir jetzt durch TECOS hier für Sitagliptin wirklich eine große Datenbasis haben, die kardiovaskuläre Sicherheit zeigt. Das war das primäre Ziel der Studie; das ist auch erfolgreich abgeschlossen worden. Wenn Sie auch einmal die Abbildungen, die Eventraten vergleichen, dann erkennen Sie, dass es hier gelungen ist, so wie es das Ziel war, eine Neutralität, Non-inferiority, aufzuzeigen. Das ist das primäre Ziel gewesen. Ich möchte betonen – das klang auch vorhin schon an –, dass wir jetzt für Sitagliptin diese Sicherheit in der Studie gezeigt und damit im Vergleich zur früheren Nutzenbewertung eine breitere Datenbasis zur Verfügung haben.

Ein Hinweis noch hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie, über die wir hier immer sprechen: Lassen Sie uns nicht vergessen, dass wir für diese zweckmäßige Vergleichstherapie diese Daten bisher in keiner Weise vorliegen haben, nicht in einem Ansatz eine prospektive Studie haben, die kardiovaskuläre Sicherheit zeigen konnte. Wenn wir sogar die Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie analysieren, die bisher vorliegen, dann haben wir im Gegenteil sogar Hinweise, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie das kardiovaskuläre

Risiko erhöht. Wie gesagt, das ist keine prospektive Studie. Nur möchte ich das gerne in Bezug auf Ihre Entscheidung auch zu bedenken geben, und das sollten wir nicht vergessen, auch wenn wir hier über Unterpunkte diskutieren, dass wir hier denjenigen Menschen, die diese Substanz einnehmen, wirklich eine Sicherheit in der Behandlung geben können, wie wir es für die zweckmäßige Vergleichstherapie bisher nicht können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Schnell, schönen Dank für die Erläuterung. Aber ich glaube, das ist unbestritten im Grunde genommen die Intention der Studie. Die Frage war ja nur – ich habe sie anfangs ja gestellt –, ob man daraus auch noch anderes herleiten kann. Ich wiederhole noch einmal ganz bewusst vor diesem Hintergrund meine Frage; ich kann sie hier ablesen: Wie ist die Versorgungsrelevanz der TECOS-Studie vor dem Hintergrund der EMPA-REG auch im Vergleich zu den kürzeren und kleineren Studien zu beurteilen? Das war eine ganz neutrale, nüchterne Frage: Ergeben sich andere Erkenntnisse daraus, ja oder nein, und wenn ja, welcher Art? Das war der Hintergrund.

Herr Prof. Dr. Schnell (Forschergruppe Diabetes): Ich kann vielleicht eines noch ergänzen, wenn Sie noch einmal darauf zurückkommen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sekunde! Ich sage nur: Das ist Herr Professor Schnell.

Herr Prof. Dr. Schnell (Forschergruppe Diabetes): Wenn Sie die Vergleichsgruppe in TECOS betrachten und dort analysieren, welche Therapien in der Vergleichsgruppe denn dann angewendet wurden – da kann man sicherlich sagen, das ist in gewisser Weise auch Real World, weil das die Vergleichsgruppe war und man hier ein Ziel hatte, trotz Placebo die Therapiekonstanz und die HbA1c-Konstanz zu gewährleisten –, dann sehen Sie, dass in der Vergleichsgruppe im Verlauf – das begann etwa nach zwei Jahren – weit häufiger Insulin gegeben werden musste. Am Ende lag die Zahl der insulinierten Menschen mit Diabetes in der Vergleichsgruppe weit höher gegenüber derjenigen Gruppe, die Sitagliptin erhalten hatte. Meines Erachtens ist das auch etwas, was wir bemerken sollten, hier die Möglichkeit, die Insulintherapie in gewisser Weise hinauszuzögern, und wir alle wissen: Insulin führt auch zu Hypoglykämien und ist mit einer Gewichtszunahme vergesellschaftet, was wir gerne vermeiden möchten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Auf der Agenda habe ich jetzt Herrn Müller und dann Herrn Kaiser.

Herr Müller: Ich habe noch einmal eine Frage an die Experten. Ich hadere immer noch ein bisschen damit, dass wir die EMPA-REG-Studie ja doch als sehr relevant für die Versorgung interpretiert haben. Wenn ich mir die Vergleichsarme angucke, dann sprechen Sie immer von den Placeboarmen. Aber es ist doch so, dass die Patienten im Vergleichsarm Metformin, Sulfonylharnstoff und Insulin in erster Linie bekommen haben. Das ist dem, was der G-BA als Vergleichstherapie beschrieben hat, nicht ganz unähnlich. Sie sagen ja auch, sicherlich mit Berechtigung, dass für die Sulfonylharnstoffe eine solche Sicherheitsstudie nicht in diesem Maße vorliegt.

Würde ich jetzt aber doch davon ausgehen – das ist wirklich eine offene Frage an die Experten –, dass jetzt da ein so hohes kardiovaskuläres Risikopotenzial vorliegen würde, dann

müsste ich doch zumindest in diesen großen Studien Signale sehen. Aber ich sehe nicht einmal die Signale. Das ist ein wenig das Beunruhigende daran: Wir haben ja eine ähnliche Studie auch hinsichtlich einer Überlegenheit eines neuen Wirkstoffes ausgelegt, und diese Effekte sehe ich hier nicht. Wenn ich Sie jetzt interpretiere, so sagen Sie: Die Sulfonylharnstoffe haben ein hohes kardiovaskuläres Schadenspotenzial. Das ist doch aber die Substanz, die hier im Placeboarm oral wahrscheinlich ein Rückgrat der HbA1c-Kontrolle war. Damit hadere ich noch ein wenig.

Die zweite Frage wäre: Würden Sie wirklich dem folgen, was der pU sagt, dass die Mortalität dieser P024-Studie valider ist, als es die Mortalitätsdaten aus der TECOS-Studie sind? Das ist ja immerhin auch noch etwas, was der Unternehmer sagt, dass hier ein Mortalitätsvorteil vorliegt, was ja ein sehr gewichtiges Datum ist. Da würde ich ganz gerne noch einmal eine Einschätzung bekommen, wie das die Experten sehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das waren zwei Fragen. Jetzt fange ich an: Herr Professor Schnell, können Sie dazu antworten?

Herr Prof. Dr. Schnell (Forschergruppe Diabetes): Zur ersten Frage: Die Therapieeskalation in TECOS, die Unterschiede, lagen weniger im Bereich der Sulfonylharnstoffe als im Bereich der Insulintherapie. Das hat man meines Erachtens gut zeigen können; ich denke, das ist ein Vorteil.

Wenn Sie jetzt die Relevanz mit Blick auf die Vergleichstherapie als weiteren Aspekt erwähnen, dann ist zu sagen, dass die TECOS-Studie einfach vom Design her keine Studie war, die eine zweckmäßige Vergleichstherapie untersucht hat, also mit Blick auf Sulfonylharnstofftherapie; vielmehr gab es hierbei einen definierten Placeboarm, aber hier nicht spezifisch Sulfonylharnstoffe, gegen die verglichen wurde. Ich glaube, das ist einfach vom Design her auch nicht machbar gewesen. Daher kann ich die Auffassung des pharmazeutischen Herstellers aus meiner Sicht teilen, dass man an dieser Stelle sagt, die Studie war einfach nicht direkt darauf angelegt, auch wenn es eine große randomisierte Studie gewesen ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – DDG? Ich weiß nicht, wer von Ihnen antworten möchte. – Professor Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich kann es nur unterstreichen. Es war ja so, dass die mit Sulfonylharnstoff behandelte Kohorte ungefähr 40 Prozent der Patienten war. Ich denke, dass wir trotzdem bezüglich der Sicherheitslage von DPP-4-Inhibitoren im Allgemeinen jetzt eine sehr gute Datenlage haben, die eben für kardiovaskuläre Sicherheit für alle DPP-4-Inhibitoren, bei denen diese Sicherheitsstudien mittlerweile beendet sind, klar in die gleiche Richtung geht.

Für die Beantwortung Ihrer Frage, Herr Müller, werden wir leider noch warten müssen, bis wir die direkte Vergleichsstudie Linagliptin gegen Glimepirid haben werden. Wahrscheinlich sitzen wir dazu in zwei Jahren hier und diskutieren weiter.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – AkdÄ?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Einmal kurz zu der Studie P024 mit der Mortalität. Das ist eigentlich in der Publikation von den Autoren selber schon so beschrieben worden, dass sie da keinen

Zusammenhang mit der unterschiedlichen Mortalität in der Studie sehen und das nicht auf den Sulfonylharnstoff bezogen haben.

Die andere Frage: Ich finde es durchaus sozusagen berechtigt, dass die Mittel, die für die zweckmäßige Vergleichstherapie in den einzelnen Situationen auch vom G-BA so vorgesehen sind, sich offenbar als mindestens genauso sicher gezeigt haben wie in diesem Fall Sitagliptin. Also muss man natürlich, wenn man die Studie als Sicherheit für Sitagliptin interpretiert, es dann auch anders herum machen. Das halte ich für durchaus gerechtfertigt. Es wurde ja doch immer so hingestellt, dass insbesondere Sulfonylharnstoffe Mortalität erhöhen. Das spricht hier dagegen. Natürlich sind mehrere und nicht nur Sulfonylharnstoffe eingesetzt worden. Aber es war ja ohnehin ein Strategievergleich. Insofern können wir Substanzvergleiche hier nur bedingt vornehmen.

Herr Dr. Vöcking(stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Krobot.

Herr Dr. Krobot (MSD): Herr Müller, noch einmal ganz kurz zu Ihrer Frage zu Protokoll 024 und der Mortalität. Das Besondere am Protokoll 024 war: Sie war gegen die zVT, gegen SU. Das ist TECOS nicht. Wenn man sich diese Studie Protokoll 024 ansieht, hat man einen p-Wert von ungefähr drei Hundertstel. Es gibt eine weitere Studie, ebenfalls gegen zVT, Protokoll 803, gleichgerichtete Effekte. Es gibt eine dritte Studie im selben Anwendungsgebiet, die HARMONY-3-Studie, ebenfalls gleichgerichtete Effekte. Wenn man diese drei Studien jetzt einmal kumulativ metaanalytisch bezüglich der Mortalität betrachtet – wie gesagt, drei Studien, unabhängige, verschiedene Hersteller, auch verschiedene SU-Wirkstoffe, einmal Glimepirid/Glipizid –, dann kommt man in der kumulativen Betrachtung auf Irrtumswahrscheinlichkeiten von drei Tausendstel.

Wenn man jetzt sogar den Bogen noch weiter spannt und in die Monotherapie blickt – dort war die zVT ja auch Sulfonylharnstoff –, gibt es die Studie Protokoll 063: Null Ereignisse unter Sitagliptin, vier oder fünf Ereignisse unter Sulfonylharnstoff, je nachdem, wie Sie das betrachten. Wenn Sie das einmal anwendungsgebietsüberspannend betrachten, sind Sie bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von einem Zehntausendstel. Also, das kann man ja auch einmal machen. Der Unterschied zwischen den Anwendungsgebieten A und B, also Monotherapie und Metformin add-on, besteht ja nur darin, dass in einem Anwendungsgebiet Metformin in der hinteren Therapie ist. Aber der randomisierte Vergleich ist ja immer noch Sitagliptin versus Sulfonylharnstoff.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Krobot, jetzt haben Sie natürlich ein neues Fass aufgemacht. Jetzt könnte ich es wieder hinterfragen. Die Positionierung der AkdÄ zum Thema HARMONY 3 habe ich hier schriftlich, mache ich aber jetzt nicht. Damit könnten wir uns nämlich wieder längere Zeit beschäftigen. – Herr Kaiser, Sie hatten noch eine Frage.

Herr Dr. Kaiser: Ja, ich habe noch eine Anmerkung, und zwar zu Herrn Löbner, der eben gesagt hat, na ja, die Hypoglykämien könne man ja eigentlich nicht werten, weil da so viele verschiedene Substanzen angewandt werden. – Herr Löbner, das entwertet Ihre TECOS-Studie natürlich vollkommen, auch für andere Endpunkte. Wenn Sie sagen, dass man Hypoglykämien nicht werten kann, weil so viele verschiedene Substanzen verwendet werden, dann muss man sich natürlich fragen, ob man überhaupt irgendwelche anderen Endpunkte werten kann, weil natürlich die kardiovaskulären Ereignisse und jegliche anderen auch durch

die anderen Substanzen entwertet werden können. Das, was Sie hier gemacht haben, ob die Behandlung jetzt sachgerecht oder nicht sachgerecht war, ist doch Folgendes gewesen: Sie haben hier eine Therapiestrategie mit Sitagliptin gegenüber einer Therapiestrategie ohne Sitagliptin verglichen. Wenn Sie einen Unterschied in Hypoglykämien sähen, dann wäre das Ergebnis dieser randomisierten kontrollierten Studie: Eine Therapiestrategie unter Verwendung von Sitagliptin führt zu mehr oder weniger – je nachdem, wie das Ergebnis ist – Hypoglykämien. Natürlich kann man auch für Sitagliptin Hypoglykämien werten, genauso wie Hyperglykämien, wie Retinopathien, wie kardiovaskuläre Ereignisse, wie zerebrovaskuläre Ereignisse.

In diesem Zusammenhang: Wir haben in unserer Bewertung beschrieben, dass Sie die seit fünf Jahren und nicht nur seit fünf Jahren in der frühen Nutzenbewertung, sondern seit zehn Jahren, nämlich in den vorherigen Verfahren auch, üblichen Endpunkte für die TECOS-Studie nicht vorgelegt haben: bestätigte Hypoglykämien, Blutzucker und Symptome, und schwere Hypoglykämien mit der entsprechenden Operationalisierung. Sie haben sie auch im Stellungnahmeverfahren wiederum nicht vorgelegt.

Was Frau Wenzel-Seifert eben erwähnt hat, ist, dass Sie genau diese Behauptung, das sei hypoglykämiesicher in dieser Therapiestrategie, immer in Kombination möglicherweise mit anderen Therapien, mit Ihren Daten überhaupt nicht nachgewiesen haben, weil Sie die entsprechenden Ergebnisse hier nicht vorgelegt haben. Wie sind denn die konkreten Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien mit einem Grenzwert von 50 oder 70 mg/dl, und wie sind sie für schwere Hypoglykämien? Dabei geht es nicht um Ergebnisse nach der Definition, wie Sie sie in der Studie verwendet haben, sondern darum, wie die allgemein übliche, seit zehn Jahren hier im G-BA-Verfahren verwendete Operationalisierung ist. Sie haben es auch im Stellungnahmeverfahren nicht ausgewertet.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten? – Vielleicht Sie, Herr Dr. Löbner.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Ich möchte meine Bemerkung noch einmal spezifizieren. Die TECOS-Studie ist nicht dazu geeignet, die Frage zu beantworten, ob Sitagliptin bezüglich Hypoglykämien einen Vorteil hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, einfach, weil Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff in beiden Armen sehr stark finden. Hypoglykämien, die durch Sulfonylharnstoffe ausgelöst werden, werden natürlich durch Sitagliptin nicht zunichte gemacht. Herr Schnell hatte auch schon ausgeführt, dass der Unterschied hauptsächlich in der Eskalation der Insulintherapie bestand. – Bezüglich der Endpunkte schaue ich jetzt zu meinen Kollegen, ob wir da jetzt schon die Möglichkeit haben, Aussagen zu treffen oder ob wir sie eventuell dann nachreichen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Wer will den Versuch wagen? – Frau Scheuringer.

Frau Dr. Scheuringer (MSD): Zur Frage der symptomatischen Hypoglykämien, bestätigt durch einen Blutzuckerwert: Wie schon vorher ausgeführt worden ist, ist dieses Protokoll von der Methodik her unabhängig von uns entwickelt worden. Diese symptomatischen Hypoglykämien mit der Blutzuckermessung wurden in der TECOS nicht so erhoben. Das heißt, wir

können es auch nicht beibringen. Es wurde die Operationalisierung angewandt, die Sie in unserem Dossier finden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das nehme ich jetzt erst einmal so hin. Ich wäre trotzdem dankbar, wenn Sie noch einmal sagen würden, was Sie zu Hypoglykämien erhoben haben; denn gegebenenfalls können Sie das natürlich trotzdem aus den entsprechenden Erhebungen berechnen. Da wäre ich jetzt einmal sehr zurückhaltend.

Der andere Punkt ist: Die schweren Hypoglykämien, die Sie beschrieben haben, haben ja ein weiteres Kriterium. Sie bestehen aus mehreren Kriterien. Sie bestehen zum Beispiel aus einer entsprechenden Notfallbehandlung, aus einer entsprechenden medikamentösen Notfallbehandlung, aus einem komatösen Zustand, aber eben auch sehr unspezifisch, weshalb das in den Verfahren des G-BA hier so nicht herangezogen wird, aus dem allgemeinen Begriff Fremdhilfe. Fremdhilfe kann tatsächlich ja auch bedeuten: Ich bekomme eine Cola. Damit will ich die Hypoglykämie nicht entwerten; ich will nur beschreiben, wie die Ergebnissicherheit für schwere Hypoglykämien ist, und deswegen hat sich der G-BA ja eben auch darauf beschränkt, Fremdhilfe allgemein hier nicht heranzuziehen. Das ist ein Zusatzkriterium. Wenn Sie das in Ihren entsprechenden Erhebungsbögen als Zusatzkriterium haben, dann müssen Sie das im Grunde genommen nur herausrechnen; dann haben Sie die schweren Hypoglykämien, die auch dann erfüllt sind, wenn dieses Zusatzkriterium alleine nicht erfüllt ist.

Ich kann also, ehrlich gesagt, nicht nachvollziehen, warum Sie diese Sachen nicht berechnen können. Sie konnten ja auch sonst viele Sachen neu berechnen. Sie haben neu berechnet, wie das für die Fixkombination ist, Sie haben diesen Endpunkt neu berechnet und jenen Endpunkt neu berechnet. Warum nicht die Hypoglykämien?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wollen Sie darauf antworten? Sie müssen nicht darauf antworten. In diesen Verfahren gilt immer noch der Beibringungsgrundsatz. Aber ich weiß nicht, ob Sie antworten wollen.

Frau Dr. Scheuringer (MSD): Ich würde schon gern antworten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, Frau Scheuringer.

Frau Dr. Scheuringer (MSD): Wir gehen hinein. Ich schaue mir das mit meinem Team noch einmal an. Prinzipiell möchte ich dazu erwähnen, dass eben die Hypoglykämie, so wie wir sie vorfinden, ein präspezifizierter Endpunkt war und wir uns in der Darstellung des Dossiers auch auf diese präspezifizierten Sicherheitsendpunkte Pankreatitis bezogen haben; da lagen explorative Analysen mit Effektschätzern nach Hypoglykämien vor. So wie Sie es jetzt vorfinden, lagen eben explorative Analysen im CSR, im Studienbericht, vor. Diese sind auch so im Dossier dargestellt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Einfach, um den Widerspruch noch einmal auf den Punkt zu bringen: Es ist richtig, dass das so im Studienbericht war. Sie hätten es anders berechnen können. Sie ha-

ben in Ihrer Stellungnahme auf Punkte des IQWiG, auf die Dossierbewertung reagiert. Sie haben auf andere Punkte ohne Begründung nicht reagiert, und dazu gehören die Hypoglykämien, und die Hypoglykämien waren gerade in der Diskussion, auch von Frau Wenzel-Seifert erwähnt, und auch nicht ohne Grund, wenn wir an die nächste Anhörung denken, wo ein Gliptin in einer ähnlich designten Studie eine höhere Rate an Hypoglykämien gezeigt hat.

Sie haben die entsprechenden Ergebnisse nicht vorgelegt, und damit besteht eine Unsicherheit bezüglich des Hypoglykämierisikos einer Therapiestrategie mit Sitagliptin versus einer Therapiestrategie ohne Sitagliptin. Das ist erst einmal nur Fakt, und das hätten Sie auflösen können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Meine Bitte wäre, diese Bitte von Herrn Kaiser jetzt einfach so mitzunehmen und die Daten dann bitte so schnell wie möglich, maximal in einer Woche, zu übermitteln, weil das Verfahren weitergeht. Es liegt an Ihnen, ob Sie es wahrnehmen wollen oder nicht. Das kann ich Ihnen nur anheimstellen.

So, jetzt schaue ich einmal in die Runde: Gibt es noch weitere Fragen, oder sind alle Aspekte erschöpfend und ausreichend erörtert worden? – Ich sehe keine weiteren Fragen mehr. Dann gilt das hier übliche Verfahren, dass der pharmazeutische Unternehmer am Schluss die Gelegenheit bekommt, wenn er möchte, zusammenfassend noch einmal etwas zu sagen. – Frau Wendel-Schrief, ich nehme an, Sie wollen das Wort ergreifen. Sie müssen es nicht, Sie können, und wenn Sie wollen, dürfen Sie es jetzt.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Vielen Dank; ja, ich möchte es sehr gerne. – Vielen Dank für die interessante und anregende Diskussion. Wir haben auf jeden Fall in der Diskussion gesehen, wie wichtig es ist, dass Diabetespatienten eine einfache und sichere Therapie zur Verfügung haben, damit sie ein selbstbestimmtes Leben führen können.

Die Sitagliptin-Produkte haben in den letzten Jahren einen großen Anteil an der Versorgungssicherheit der Behandlung der Volkskrankheit Diabetes in Deutschland. Daher ist es natürlich auch wichtig und sehr verständlich, dass wir uns hier über den Zusatznutzen der Sitagliptin-Produkte im Klaren sein müssen bzw. im Klaren sein wollen. Deswegen ist es umso erfreulicher, dass wir nochmals neue Studiendaten für die neue Bewertung vorlegen konnten.

Damit ergibt sich nun aus unserer Sicht die folgende Bewertungssituation: Für die erste Patientengruppe Sitagliptin in der Monotherapie hat sich der Zusatznutzen aus der Erstbewertung bestätigt, für die zweite Patientengruppe Sitagliptin mit Metformin hat sich die Studienbasis für den erheblichen Zusatznutzen verbreitert, und für die dritte Patientengruppe Sitagliptin mit Insulin hat sich ein neuer, beträchtlicher Zusatznutzen ergeben.

Zu Sitagliptin – das klang auch an – liegt hiermit nun ein großer Erkenntnisstand vor, einschließlich der Daten zur kardiovaskulären Langzeitsicherheit. Damit ist es unserer Ansicht nach für den G-BA möglich, nun eine abschließende Bewertung zu Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin in fester Kombination zu geben. – Vielen Dank für die Diskussion.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Wendel-Schrief. Ich bedanke mich bei Ihnen und bei Ihren Kollegen und Kolleginnen für die Teilnahme. Insbesondere bedanke ich mich natürlich auch bei den Experten und Sachverständigen für die nach meinem

Eindruck manchmal etwas emotionsgeladene Diskussion. Aber ich bitte um Nachsicht. – Herr Müller-Wieland, Sie guckten etwas, aber so kommt manchmal die Botschaft an.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich wollte sagen, ich weiß gar nicht, wo die Emotionalität ist. Ich empfand das als einen sehr sachlichen Austausch.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ja, dann bin ich zufrieden. Ich wollte noch einmal erklären: Ich empfinde es als ganz gut, wenn auch einmal etwas intensiver in der Sache diskutiert wird, ein Stückchen im Grunde auch einmal unterschiedliche Meinungen diskutiert werden. Das ist ganz gut. Das ist nämlich die Aufgabe des Gremiums hier, sich ein Bild zu machen, um dann zu einer Entscheidung zu kommen, die nicht heute gefällt werden wird, aber demnächst vorbereitet werden und dann getroffen werden wird.

Danke, dass Sie da waren. Ich wünsche Ihnen einen guten und insbesondere einen gesunden Heimweg. – Schönen Dank. Ich schließe damit die Anhörung.

Ende der Anhörung: 15.35 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

sowie

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

Vorgang: 2016-07-01-D-246 Sitagliptin/Metformin

Datum: April 2016

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Sitagliptin/Metformin 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.	Sulfonylharnstoffe (SH) Metformin (MET) Gliptine Glinide Inkretinmimetika Acarbose SGLT-2-Inhibitoren 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	- Disease-Management-Programme (DMP) – Diabetes mellitus Typ 2 - Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens:

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Sitagliptin/Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
	o Verordnungseinschränkung/-ausschluss für Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 10.03.2015 - Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: o Linagliptin vom 21.02.2013 sowie Linagliptin (neues AWG) vom 16.05.2013 o Saxagliptin/Metformin vom 02.05.2013 o Dapagliflozin vom 06.06.2013 sowie Dapagliflozin/Metformin vom 07.08.2014 o Lixisenatid vom 05.09.2013Saxagliptin sowie Saxagliptin/Metformin (neues AWG) vom 01.10.2013 o Sitagliptin sowie Sitagliptin/Metformin vom 01.10.2013 o Vildagliptin sowie Vildagliptin/Metformin vom 01.10.2013 o Canagliflozin vom 04.09.2014 sowie Canagliflozin/Metformin vom 05.02.2015 o Insulin degludec vom 16.10.2014 sowie Insulin degludec (neues AWG) vom 04.12.2014 und vom 20.08. 2015 o Empagliflozin vom 05.02.2015 o Albiglutid vom 19.03.2015 o Vildagliptin (erneute NB) vom 21.05.2015 o Insulin degludec/Liraglutid vom 15.10.2015 sowie Insulin degludec/Liraglutid (neues AWG) vom 4.2.2016 - Bestehende Verordnungsausschluss (AM-RL, Anlage III): Glitazone - Bestehende Verordnungseinschränkungen (AM-RL, Anlage III): schnell wirkende/lang wirkende Insulinanaloga - Therapiehinweise (AM-RL, Anlage IV): Sitagliptin vom 10.04.2008 und Vildagliptin vom 18.12.2008

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Sitagliptin/Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
	- Festbetrag SH „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“, Gruppe 1 Stufe 2 - Festbetrag Metformin, Stufe 1 - Festbetrag Humaninsulin – „Insuline“, Gruppe 1-3 Stufe 1
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sitagliptin/Metformin A10BD07 Janumet®	Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Janumet® ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden. Janumet® ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken. Janumet® ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferatoractivated Receptor gamma(PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPARγ-Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken. Janumet® ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.
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.

Alpha-Glucosidase-Inhibitoren	
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.
GLP-(Glucagon-like Peptide)-1-Rezeptor-Agonisten (Inkretinmimetika)	
Albiglutid A10BX13 Eperzan®	Zur Behandlung des Typ 2 Diabetes bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als: - Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird. Kombinationstherapie in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Dulaglutid Bisher kein ATC Trulicity®	Zur Behandlung des Typ 2 Diabetes bei Erwachsenen, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als: - Monotherapie, sofern bei Patienten, für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann. Kombinationstherapie in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.
Exenatide A10BX04 Byetta®/Bydureon® [1]	Byetta® / Bydureon® ist angezeigt zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus in Kombination mit - Metformin - Sulfonylharnstoffen - Thiazolidindionen - Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat - Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat bei Erwachsenen, 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 Victoza®	Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit oralen Blutzucker senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen, wenn diese Mittel zusammen mit einer Diät und körperlicher Aktivität den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.
Lixisenatid[1] A10BX10 Lyxumia®	Lyxumia wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken

Gliptine (DPP (Dipeptidylpeptidase)-4 Hemmer)	
Linagliptin[1] A10BH05 Trajenta®	Linagliptin ist bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: als Monotherapie • bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist. als Kombinationstherapie • in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. • in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzu • in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht.
Saxagliptin A10BH03 z.B Onglyza®	Saxagliptin ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: <u>Als Monotherapie:</u> • bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist. Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit • Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. • einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. • einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blut zucker nicht ausreichend kontrolliert <u>Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit</u> • Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. <u>Als Kombinationstherapie mit Insulin</u> (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

Saxagliptin/Metformin A10BD10 Komboglyze®	Saxagliptin/ Metformin ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden. Saxagliptin/ Metformin ist auch in <u>Kombination mit Insulin</u> (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und ewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren. Saxagliptin/ Metformin ist auch in <u>Kombination mit einem Sulfonylharnstoff</u> (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
Sitagliptin A10BH01 z.B. Januvia®	Zur Behandlung des Typ 2 Diabetes <u>Monotherapie:</u> - 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. <u>In Kombination mit:</u> - Metformin, wenn Ernährung und Bewegung plus Metformin allein nicht zur Blutzucker-kontrolle ausreichen. - 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. - Thiazolidindion, wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem Thiazolidindion den Blutzucker nicht ausreichend senken. - Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken. - Thiazolidindion und Metformin, wenn die Anwendung eines Thiazolidindion angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifach-therapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken. Insulin, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulin-dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Vildagliptin[1] A10BH02	Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

z.B. Jalra®	Monotherapie – bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist. In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit – Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, – einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist, – einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist. orale Dreifach-Kombinationstherapie mit: – einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen. Vildagliptin ist auch für die Anwendung in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.
Vildagliptin/Metformin A10BD08 z.B. Eurcreas®	Vildagliptin/ Metformin ist für die Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus indiziert: – Vildagliptin/ Metformin ist für die Behandlung von Erwachsenen indiziert, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden. – Vildagliptin/ Metformin ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. Dreifachkombinationstherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert bei erwachsenen Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können. – Vildagliptin/ Metformin ist als Dreifachkombinationstherapie mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.
Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)	
Dapagliflozin;	Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der

Dapagliflozin/Metformin A10BX09 Forxiga®/Xigduo®	Blutzuckerkontrolle indiziert als: <u>Monotherapie</u> Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. <u>Add-on-Kombinationstherapie</u> In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen).
Canagliflozin[1]; Canagliflozin/Metformin A10BX11 Invokana/Vokanamet®	Invokana wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als: Monotherapie Bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird. Kombinationstherapie Als Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationstherapien).
Empagliflozin A10BX12 Jardiance®	Jardiance® ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als: Monotherapie Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Add-on-Kombinationstherapie In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen).
Emapgliflozin/Metformin A10BD20 Synjardy®	„Synjardy® ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“
Glinide	

Nateglinid A10BX03 z.B. Starlix®	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	*Verordnungsausschluss Anlage III - Arzneimittel-Richtlinie*
Insulin	
z.B. Humaninsulin	Zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname): 12

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: 12

Systematische Recherche: 12

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse 15

Cochrane Reviews 30

Systematische Reviews 40

Leitlinien 144

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren 163

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: 166

Literatur 169

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):

Behandlung von Typ-2-Diabetes mellitus

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Diabetes Mellitus Typ 2“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre

eingeschränkt und die Recherche am 01.06.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1395 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 294 Quellen eingeschlossen. Daraus konnten 112 Referenzen in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen werden.

Abkürzungen

ACP	American College of Physicians
AE	Adverse event
AM	Arzneimittel
AGI	Alpha-Glukosidaseinhibitor
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body mass index
BIAsp	Biphasic insulin aspart
CI	Confidence Interval
CHF	Congestive heart failure
CV	cardiovascular
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DBP	Diastolic blood pressure
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGIM	Deutsche Gesellschaft für innere Medizin
DPP-4	Dipeptidylpeptidase IV
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
FINS	Fasting plasma insulin
FPG	Fasting plasma glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GLP-1	Glucagon like peptide-1
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High density lipoprotein
HOMA-b	Homeostasis model assessment-b
HOMA-IR	Homeostasis model assessment-insulin resistance
HRQoL	Health Related Quality of Life
IAsp	Insulin Aspart
IDet	Insulin Detemir
IGlar	Insulin Glargin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
LDL	Low density lipoprotein
MD	Mean difference

Met	Metformin
MH-OR	Mantel-Haenszel odds ratio
MI	Myocardial infarction
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
NPH	neutrales Protamin Hagedorn
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	Oral antidiabetic drugs
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PPG	Postprandial glucose
RCT	Randomized controlled trial
RR	Risk ratio
SAE	Severe adverse events
SBP	Systolic blood pressure
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium dependent glucose transporter 2
SH	Sulfonylharnstoffe
SOC	Systemorganklasse
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TG	Triglyzerid
TRIP	Turn Research into Practice Database
TZD	thiazolidinediones
UTI	Urinary tract infection
WMD	Weighted mean difference
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

G-BA, 2010 [37] Beschluss: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Siehe auch: **IQWiG, 2008 [53]** Abschlussbericht (Auftrag A05-05A): Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWiG im Jahr 2008. → Verordnungsausschluss der Glitazone: ,,Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.‘‘
IQWiG, 2009 [54] Abschlussbericht (Auftrag A05-05C): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Nutzenbewertung der Glinide durch das IQWiG ergab: Keinen Beleg für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die Glinide <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, 2010 [19,34] Beschluss und tragende Gründe: Anlage III – Übersicht der Verordnungs-einschränkungen und –ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind. Ausgeschlossen nach Anlage III sind Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen: - Nateglinid - Repaglinid *Ausgenommen ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.“*
G-BA, 2008 [21] Beschluss: Änderung der AM-RL in Anlage IV:	Unwirtschaftlichkeit von Exenatide: „Einsatz sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine

Therapiehinweis zu Exenatide	Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. unwirtschaftlich.‘‘
IQWiG, 2007 [33,52] Bericht (Rapid Report): Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide	• Wirkung von Exenatide als blutzuckersenkende 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.
G-BA, 2008 [33] Beschluss: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„Nach diesem Beschluss sind kurzwirksame Insulinanaloga nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind. In den tragenden Gründen zu diesem Beschluss hat der G-BA ausgeführt, in welchen medizinisch begründeten Einzelfällen Insulinanaloga ausnahmsweise weiterhin verordnet werden können.“
IQWiG, 2005 [51] Abschlussbericht: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	• Kurze Beobachtungsdauer der Studien (5,5 -12 Monate): Ein möglicher positiver Effekt von kurzwirksamen Insulinanaloga hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgekomplikationen oder der Gesamtsterblichkeit kann nicht belegt ermittelt werden (Langzeitnutzen). • Keine Unterschiede bzw. unzureichende Daten hinsichtlich Lebensqualität, Gewichtszunahme, hypoglykämischen, schwerwiegender, symptomatischer noch nächtlicher Hypoglykämien bei den untersuchten Therapieoptionen. • Tendenziell mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter AM-Nebenwirkungen bzw. scherwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-Glulisin und Insulin-Lispro als unter Humaninsulin.
G-BA, 2010 [38] Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungs-einschränkungen und -ausschlüsse Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes	„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.“

mellitus Typ 2	
IQWiG, 2009 [55] Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	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.
G-BA, 2005 [18] Anforderungen an strukturierte Behandlungs-programme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Siehe auch **G-BA, 2008 [20]** Siehe auch **IQWiG, 2011 [58]**	<u>Blutglukosesenkende Therapie:</u> „Zur Erreichung der individuellen Therapieziele sollen nach Möglichkeit zunächst nichtmedikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft werden. Das Ziel der antihyperglykämischen Therapie, gemessen am HbA1c-Wert, ist individuell festzulegen. Wenn die Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen ein Therapieziel ist, ist eine normnahe Einstellung der Blutglukose anzustreben. Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Patientenpräferenzen Medikamente zur Blutglukosesenkung verwendet werden, deren positiver Effekt und deren Sicherheit im Hinblick auf die Erreichung der unter Ziffer 1.3.1 * genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen wurden. Es handelt sich in der primären Monotherapie hierbei um folgende Wirkstoffe zur blutglukosesenkenden Behandlung: - Glibenclamid (beim nicht übergewichtigen Patienten), - Metformin (beim übergewichtigen Patienten), - Human-Insulin. 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. *<u>Therapieziele</u>: Die Therapie dient der Erhöhung der Lebens-erwartung sowie der Erhaltung oder der Verbesserung der von einem Diabetes mellitus beeinträchtigten Lebensqualität. Dabei sind in Abhängigkeit z. B. von Alter und Begleit-erkrankungen 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 Stoffwechsel-entgleisungen, b) Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität, c) Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der*

	Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie), d) Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen."
G-BA, 2008 [35] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin	„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 Blutzucker-kontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein."
G-BA, 2008 [36] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin	„Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMEA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurückgezogen. Die Zulassung der fixen Kombination mit Metformin umfasst nur die Gabe nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie. Die Anwendung von Vildagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Vildagliptin eine Alternative sein, siehe auch Therapiehinweis zu Sitagliptin. In diesen Fällen ist der wirtschaftlicheren Fixkombination Metformin/Vildagliptin Vorrang zu geben."
G-BA, 2013 [31] Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin Siehe auch: **IQWiG, 2013 [63,72]und G-BA, 2015 [26]**	a) Monotherapie, bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

	gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Zweifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *(Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)* ***Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):*** *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
G-BA, 2013 [27] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin/Metformin Siehe auch: **IQWiG, 2013** **[64,73]**	a) Zweifachkombination Vildagliptin/Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2012 [39] Zusammenfassende	Der pU bezieht sich in den dafür vorgesehenen Abschnitten des Dossiers auf eine andere als die vom G-BA festgelegte

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 Siehe auch: **IQWiG, 2011 [56]**	zweckmäßige Vergleichstherapie. Daher gibt es insgesamt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA.
G-BA, 2013 [22] Beschluss des G-BA die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin Siehe auch: **IQWiG, 2012 [59]**	(Erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Absatz 5b SGB V) **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 unver-träglich oder nicht ausreichend wirksam ist.)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:** Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatz-nutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).
IQWiG, 2011 [57] Rapid Report (A05-07): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	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.*

G-BA, 2013 [32] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin Siehe auch **IQWiG, 2013 [67]**	a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Orale Dreifachkombination von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist*) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Kombination von Saxagliptin mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne Metformin) allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)*. **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
IQWiG, 2013 [66] Saxagliptin (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V	Ziel: Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus für das im Juli 2013 neu zugelassene Anwendungsgebiet der **Monotherapie**: • Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und

(IQWiG-Berichte – Nr. 197)	Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist. • Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). **Ergebnisse** Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Saxagliptin in der Monotherapie zu treffen. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.
G-BA, 2013 [40] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin+Metformin Siehe auch: **IQWiG, 2013 [60,68]** Und: (neues Anwendungsgebiet) **G-BA, 2013 [24]** **IQWiG, 2013 [69]**	a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Addendum unter Berücksichtiung neuer Evidenz (Studie D1680L00002): kein Beleg für einen Zusatznutzen b) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin *(ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
	(neues Anwendungsgebiet) Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).*

	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [25] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin Siehe auch: **IQWiG, 2013 [70]**	a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. c) Zweifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *(Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Dreifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist*) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. e) Kombination Sitagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile

	Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin*(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [30] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin + Metformin Siehe auch: **IQWiG, 2013 [62,71]**	a) Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [29] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von	a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird:

Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin Siehe auch: **IQWiG, 2013 [61,65]**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin**: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren: **Zweckmäßige Vergleichstherapie**: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) *(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid**): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin *(ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin:** *Ein* Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2014 [23] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin/Metformin Siehe auch: **IQWiG, 2014**	**Zugelassenes Anwendungsgebiet:** Xigduo® ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: - bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird - in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird

[75]	- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden. **Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie** a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin**: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird: **Zweckmäßige Vergleichstherapie**: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2014 [42] Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Insulin degludec	**a)** Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** • Humaninsulin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. **b)** Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei

Siehe auch **IQWiG, 2014 Bewertungsmodul II [76]**	Erwachsenen: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** • Metformin plus Humaninsulin *(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Humaninsulin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. **c)** Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** • Humaninsulin plus ggf. Metformin (Hinweis: In der Kombination mit Bolusinsulin (ohne orales Antidiabetikum) im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin (plus ggf. Metformin):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2014 [41] Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet)	*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet (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),* ***d. h. auf die Kombination von Insulin degludec mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten*** *zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen.* **Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie** **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in der Kombination mit einem oder mehreren anderen Antidiabetika (außer Insulin) ist: Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Humaninsulin:** Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.
G-BA, 2014 [28] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse	a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Canagliflozin Siehe auch **IQWiG, 2014 [74]**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit Metformin) **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit einem Sulfonylharnstoff) **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin und Humaninsulin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. e) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

	Metformin + Humaninsulin *(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

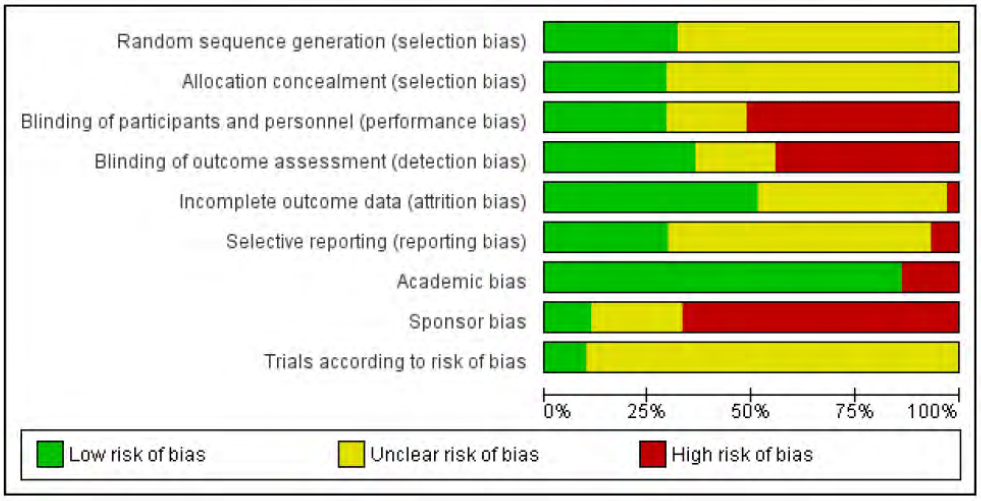
Cochrane Reviews

Hemmingsen, 2013 [49] **Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus**	**Fragestellung** To assess the effects of sulphonylureamonotherapy versus placebo, no intervention or other antidiabetic interventions for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).
	Methodik Population: Participants with type 2 diabetes mellitus Intervention/ Komparator: • First-, second- or third-generation sulphonylureas versus placebo, diet, metformin, thiazolidinediones, insulin or any other antidiabetic comparator. • Second- or third-generation sulphonylureas versus firstgeneration sulphonylureas. Endpunkt: All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Non-fatal macrovascular outcomes (assessed together and separately: non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, amputation of lower extremity and cardial or peripheral revascularization), Microvascular outcomes, Glycaemic control (fasting plasma glucose and HbA1c), BMI, Weight, Adverse events Studiendauer: 24 Wochen bis 10,7 Jahre Suchzeitraum der syst. Recherche bis August 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 72 (n=22.589) Studienqualität/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool

Ergebnisdarstellung

No study entirely free of bias, low proportion of studies with low risk of bias

Figure 2. 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



First-generation sulphonylureas compared with controls for DM type 2

Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Ouality of Evidence (GRADE)	Comments
All-cause mortality				
Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	**RR 1.46** (0.87 to 2.45)	2 (n=553)	low	Small sample size (1. 5% of the diversity-adjusted required information size)
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	**RR 1.18** (0.88 to 1.59)	2 (n=1944)		Trial sequential analysis showed that 5.7% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Cardiovascular mortality				
Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	**RR 2.63** (1.32 to 5.22)	2 (n=553)	low	Small sample size (0. 7% of the diversity-adjusted required information size)
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	**RR 1.36** (0.88 to 1.48)	2 (n=1944)		Trial sequential analysis showed that 1.1% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Non-fatal macrovascular outcomes				
Composite	not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Non-fatal myocardial infarction Intervention vs insulin [4.75 years to 10.0 years]	**RR 1.08** (0.81 to 1.45)	2 (n=1944)	low	
Cancer				
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	**RR 0.81** (0.29 to 2.27)	2 (n=1944)	low	One study reported any cancer and the other death due to cancer
Adverse events				
All adevers events Intervention vs. alpha-glucusidase inhibitors [30 weeks]	**RR=0.63** (0.52 to 0.76)	2 (n=1,246)	low	Trial sequential analysis showed that firm evidence was not established
Drop outs due to adevers events Intervention vs. alpha-glucusidase inhibitors [30 weeks]	**RR=0.28** (0.12 to 0.67)	2 (n=1,246)	low	Trial sequential analysis showed that firm evidence was not established

Second-generation sulphonylureas compared with controls for type 2 diabetes mellitus

Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Ouality of Evidence (GRADE)	Comments
All-cause mortality				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	**RR 0.98** (0.61 to 1.58)	6 (n=3528)	low	Trial sequential analysis showed that 2.3% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	**RR 0.92** (0.60 to 1.41)	7 (n=4955)		Results of the randomeffects model. Trial sequential analysis showed that 2.5% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs insulin [9 months to 10 years]	**RR 0.96** (0.79 to 1.18)	4 (n=1642)		c. Trial sequential analysis showed that 12.8% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs incretinbased control [52 weeks to 104 weeks]	**RR 1.39** (0.52 to 3.68)	2 (n=1503)		d. Trial sequential analysis showed that 0.5% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued.
Intervention vs meglitinide [12 to 17 months]	**RR 1.44** (0.47 to 4.42)	7 (n=2038)		e. Trial sequential analysis showed that only a minor fraction of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued.
Cardiovascular mortality				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	**RR 1.47** (0.54 to 4.01)	6 (n=3528)	low	Trial sequential analysis showed that 2.7% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	**RR 1.30** (0.55 to 3.07)	7 (n=4955)		Trial sequential analysis showed that 0.3% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs insulin [9 months to 10 years]	**RR 0.96** (0.73 to 1.28)	4 (n=1642)		Trial sequential analysis showed that 6.6% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs meglitinide	**RR 0.97** (0.27 to	7 (n=2038)		Trial sequential analysis showed that only a minor

[12 to 17 months]	3.53)			fraction of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Non-fatal macrovascular outcomes				
Composite				
Intervention vs metformin [6 months to 4 years]	**RR 0.67** (0.48 to 0. 93)	3 (n=3018)	low	Non-fatal macrovascular outcomes as a composite outcome were not reported in the way we predefined to assess this outcome. Trial sequential analysis showed that 5% of the required informationsize to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [52 weeks to 4 years]	**RR 0.91** (0.62 to 1. 33)	6 (n=4600)		
Intervention vs meglitinide [12 to 15 months]	**RR 0.50** (0.20 to 1.20)	3 (n=866)		The definition of nonfatal macrovascular outcomes was heterogenous
Non-fatal myocardial infarction				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	**RR 1.02** (0.37 to 2.85)	4 (n=3061)	low	
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	**RR 0.68** (0.41 to 1.14)	7 (n=4956)		
Intervention vs meglitinide [2c. 12 months to 17 months]	**RR 1.03** (0.26 to 4.08)	3 (n=726)		

Third-generation sulphonylureas compared with controls for type 2 diabetes mellitus

Outcomes	**Relative effect (95%CI)**	**Anzahl Studien (n=)**	**Ouality of Evidence (GRADE)**	**Comments**
All-cause mortality	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Cardiovascular mortality	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Macrovascular outcomes	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Microvascular outcomes	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Adverse events				
All adverse events [6 to 12 months]	**RR 0.88** (0.78 to	3 (n=510)		Trial sequential analysis showed that firm evidence

	0.99)		low	was not established
Drop-outs due to adverse events Interventions vs thiazolidinediones [24 to 52 weeks]	**RR 0.54** (0.15 to 1.97)	2 (n=423)		

Conclusions when all sulphonylurea groups (first-, second- and third-generation) were analysed together were similar to those of second-generation sulphonylurea.

Fortsetzung **Hemmingsen, 2013**	**Anmerkungen der Autoren** • Among the 72 trials included in this analysis, we classified none of the trials as having low risk of bias according to all bias domains and we only classified seven trials as having a lower risk of bias according to a combined evaluation of sequence generation, allocation concealment and blinding. • Several of the included trials had an open-label design, which might have influenced the reporting from both the participants and the investigators. • Diagnostic criteria and definitions of outcomes differed among trials and were not always well defined. • The way sulphonylurea monotherapy or another comparator was applied to the participants varied among the trials. • In trial sequential analysis, none of the analyses of mortality outcomes, vascular outcomes or severe hypoglycaemia met the criteria for firm evidence of a RRR of 10% between interventions. **Fazit der Autoren** There is insufficient evidence from RCTs to support the decision as to whether to initiate sulphonyl urea monotherapy. Data on patient important outcomes are lacking. Therefore, large-scale and long-term randomised clinical trials with low risk of bias, focusing on patient-important outcomes are required.
Shyangdan, 2011 [98] **Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus**	**Fragestellung** To assess the effects of glucagon-like peptide analogues in patients with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat (>18 J) mit DM Typ 2 Intervention GLP-1 analogue (auch in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff) Komparator: placebo, insulin, an oral anti-diabetic agent, or another GLP-1

analogue

Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht, HRQoL, Adverse events

Studiendauer: mind. 8 Wochen

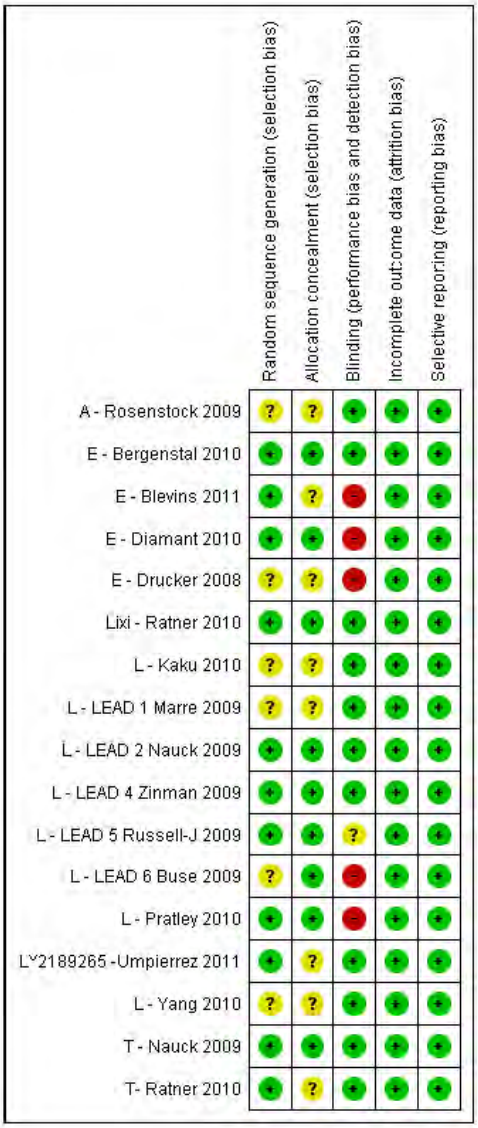
Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis März 2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=6899)

Qualität der Studien/ Risk of bias: Cochrane risk of bias tool

Ergebnisdarstellung:

Figure 3. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.



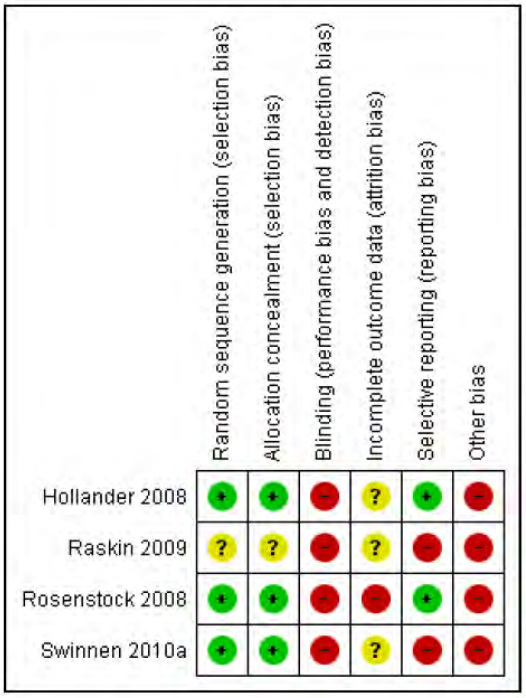
(Darstellung nur für Exanatide und Liraglutid)

Exanatide

	Exenatide versus thiazolidinedione (pioglitazone), 1 trial: *HbA1c:* slightly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with pioglitazone 45 mg once daily (-1.5% versus -1.2%, P = 0.02). *Weight change:* Participants taking exenatide once weekly lost weight while those taking pioglitazone gained weight (-2.3 kg versus + 2.8 kg, P < 0.00001). Exenatide versus DPP-4 inhibitors (sitagliptin), 1 trail *HbA1c:* significantly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with sitagliptin 100 mg daily (-1.5%versus -0.9%, P < 0.00001). *Weight change:* once weekly exenatide led to a significantlygreater weight loss than sitagliptin 100 mg daily (-2.3 versus -0.8 kg, P = 0.0009). Exenatide versus insulin (glargine) 1 trial *HbA1c:* Once weekly exenatide led to a slightly greater reduction in HbA1c than with insulin glargine (-1.5% versus -1.3%). **Liraglutide** Liraglutide (0.9 mg) versus placebo, 1 trial *HbA1c:* The reduction in HbA1c level at end of the study was significantly greater with 0.9 mg liraglutide than with 0.6 mg liraglutide (-1.56% versus -1.46%) or placebo (-1.56% versus -0.4%). Liraglutide (1.2 mg) versus placebo, 3 trials *HbA1c:* The overall mean difference was -1.15 (95% CI -1.33 to -0.96, P < 0.00001) Liraglutide (1.8 mg) versus placebo, 4 trials *HbA1C:* difference of -1.15 (95% CI -1.31 to -0.99, P < 0.00001) Liraglutide (1.8 mg) versus insulin (glargine) 1 trial *HbA1c:* significantly more reduced with 1.8 mg liraglutide than with insulin glargine (mean difference -0.24%, 95%CI -0.39 to -0.08, P = 0.0015 according to the original analysis). Liraglutide versus sulphonylurea (glimepiride) 2 trials *HbA1c:* no significant difference between 1.2 or 1.8 mg liraglutide and glimepiride. GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist (exenatide vs liraglutide), 1trial

	HbA1c: significantly more reduced with liraglutide(-1.22% versus -0.79%, mean difference 0.33 (95% CI 0.11 to 0.55, P < 0.0001). *Summary:* In comparison with placebo, all GLP-1 agonists reduced glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c) levels by about 1%. Exenatide 2 mg once weekly and liraglutide 1.8 mg reduced it by 0.20% and 0.24% respectively more than insulin glargine. Exenatide 2 mg once weekly reduced HbA1c more than exenatide 10 µg twice daily, sitagliptin and pioglitazone. Liraglutide 1.8 mg reduced HbA1c by 0.33% more than exenatide 10 µg twice daily. Liraglutide led to similar improvements in HbA1c compared to sulphonylureas but reduced it more than sitagliptin and rosiglitazone. Both exenatide and liraglutide led to greater weight loss than most active comparators, including in participants not experiencing nausea. Hypoglycaemia occurred more frequently in participants taking concomitant sulphonylurea. GLP-1 agonists caused gastrointestinal adverse effects,mainly nausea. These adverse events were strongest at the beginning and then subsided. Beta-cell function was improved with GLP-1 agonists but the effect did not persist after cessation of treatment.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren: Studies were mostly of short duration, usually 26 weeks. None of the studies was long enough to assess long-term positive or negative effects GLP-1 agonists are effective in improving glycaemic control.
Swinnen, 2011[100] **Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus**	**Fragestellung** To assess the effects of insulin detemir and insulin glargine compared with each other in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat. mit DM typ 2 Intervention: insulin detemir Komparator: insulin glargin Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht Studiendauer: >12 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: Bis Jan. 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2250) Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool
	Ergebnisdarstellung

Figure 3. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.



HbA1c (4 trials, n=2250)

Not statistically significant estimated mean difference of 0.07% (95% CI -0.10 to 0.24). There was substantial statistical heterogeneity between studies (P = 0.04, I2 = 64%).

Fasting glucose

Insulin glargine was associated with statistical significantly lower fasting glucose at study endpoint than insulin detemir (mean difference of 0.34mmol/L [95%CI 0.01 to 0.67], but with some statistical heterogeneity [P = 0.11, I2 = 50%]

Overall hypoglycaemia

There was no difference between the two insulins in the relative risk of having at least one hypoglycaemic event: risk ratio of 0.98 (95% CI 0.92 to 1.05), without evidence for statistical heterogeneity (P = 0.42, I^2=0%). Similarly, there was no statistically significant difference in the event rate for overall hypoglycaemia (Analysis 1.8): rate ratio of 1.00 (95% CI 0.90 to1.11), with substantial statistical heterogeneity (P = 0.0006, I^2= 83%).

Severe hypoglycaemia (4 trials n=2252)

Both relative risk and rate ratio of severe hypoglycaemia were not statistically significantly lower for insulin detemir than for insulin glargine: RR 0.82 (95% CI 0.51 to 1.32)

Anmerkungen/Fazit der Autoren

	Our analyses suggest that there is no clinically relevant difference in the efficacy or the safety between insulin detemir and insulin glargine for targeting hyperglycaemia. However, to achieve the same glycaemic control insulin detemir was often injected twice daily in a higher dose but with less weight gain, while insulin glargine was only injected once-daily, with somewhat fewer injection site reactions.

Systematische Reviews

Bennett, 2011 [5] **(Agency for Healthcare Research and Quality)** **Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 27.**	**Fragestellung** Given the number of medications available for type 2 diabetes mellitus, clinicians and patients need information about their effectiveness and safety to make informed choices. The objective of this review was to summarize the benefits and harms of medications (metformin, second-generation sulfonylureas, thiazolidinediones, meglitinides, DPP-4-inhibitors, and glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonists), as monotherapy and in combination, for the treatment of adults with type 2 diabetes. The EPC investigators were guided by 4 key clinical questions, which pertained to adults aged 18 years or older with a diagnosis of type 2 diabetes mellitus. The questions are paraphrased as follows: 1. Intermediate outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on the intermediate outcomes of glycemic control as measured by A1c, body weight, and lipids, including LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglycerides? 2. Long term outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on long-term clinical outcomes, including all-cause mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), retinopathy, nephropathy, and neuropathy? 3. Adverse effects: How do the various treatment options compare with regard to risks of adverse events and side effects? 4. Differences in subgroups: Do the safety and effectiveness of treatment options differ across patient subgroups, especially for adults aged 65 or older?
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ II Intervention/ Komparator: alle Wirkstoffe, die zur Behandlung des DM 2 eingesetzt werden. Endpunkt: k.A. Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis April 2010 (als Update zu dem Report aus 2007) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 166 (davon 71 Studien schon im Report aus 2007) Quality Assessmen/Risk of bias: RCT Jadad criteria Observations studies: development of a tool based on the recommendations in the Guide for Conducting Comparative Effectiveness Reviews 27. Guide for Conducting Comparative Effectiveness Reviews. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
	Ergebnisdarstellung

	Key Question 1. In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of these treatment options (see list of comparisons) for the intermediate outcomes of glycemic control (in terms of HbA1c), weight, or lipids? Intermediate clinical outcomes were the most frequently evaluated outcomes. We identified 121 relevant articles with data from RCTs that addressed either HbA1c, body weight, or lipids. Fifty-one of the studies had also been included in the 2007 comparative effectiveness review. HbA1c. We found that most diabetes medications (metformin, thiazolidinediones, sulfonylureas, and repaglinide) reduced HbA1c to a similar degree, by about 1 absolute percentage point when compared with baseline values, after 3 or more months of treatment. Metformin was more effective in reducing HbA1c than the DPP-4 inhibitors as monotherapy (by about 0.4 absolute percentage points). Two-drug combination therapies with metformin (such as metformin plus thiazolidinediones, metformin plus sulfonylureas, and metformin plus DPP-4 inhibitors) were generally more effective in reducing HbA1c than was metformin monotherapy (by about 1 absolute percentage point). Most combinations of metformin, sulfonylureas, and thiazolidinediones had similar efficacies in lowering HbA1c. Although we included comparisons with the GLP-1 agonists, we graded the evidence for these comparisons as insufficient or low; therefore, we were limited in our ability to draw firm conclusions about their effectiveness. Weight. Diabetes medications varied in terms of their effects on body weight. Notably, weight change was small to moderate, generally less than 2 kg between baseline and final values. Unlike thiazolidinediones or sulfonylureas, metformin was not associated with weight gain, with a mean difference of about −2.6 kg between metformin and the other drugs, in trials that lasted more than 3 months but generally less than 1 year. Although placebo-controlled trials of metformin were excluded from this review, we know from the 2007 evidence report that metformin was the GLP-1 agonists were associated with a relative weight change of about 2.5 kg. Lipids. The effects on lipid levels varied across medication type, but most were small to moderate (changes of about 0.5 mg/dL to 16 mg/dL for LDL, 0.5 mg/dL to 4 mg/dL for highdensity lipoprotein [HDL], and 0 mg/dL to 33 mg/dL for triglycerides [TG]), in studies that generally lasted between 3 and 12 months. Metformin had favorable effects on all the lipid classes: It decreased LDL more effectively than did sulfonylureas, rosiglitazone, or pioglitazone, and it decreased TG more efficiently than sulfonylureas or rosiglitazone. However, pioglitazone was more effective than metformin in decreasing TG. The addition of rosiglitazone to metformin increased LDL and HDL but also increased TG when compared to metformin monotherapy and to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of pioglitazone to metformin also increased HDL but decreased TG when compared to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of DPP-4 inhibitors to metformin did not have an effect on HDL in comparison with metformin monotherapy. We noted that one medication or class may have favorable effects on

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

	Hypoglycemia. Hypoglycemic episodes were three to seven times as frequent in people taking sulfonylureas as in those taking metformin, thiazolidinediones, or DPP-4 inhibitors. Combination therapies that included a sulfonylurea plus metformin also had an excess hypoglycemia risk when compared to metformin plus a thiazolidinedione. Congestive heart failure. Based on a single RCT with moderate risk of bias, we found low strength of evidence that the risk of congestive heart failure (CHF) was higher with combination therapy containing rosiglitazone than with a combination of metformin and a sulfonylurea (relative risk [RR] 2.1). We also found a higher risk of CHF with thiazolidinedione monotherapy than with sulfonylurea monotherapy. We were unable to draw any useful conclusions about CHF risk from other drug comparisons of interest, either because of an absence of evidence, conflicting results, or the low quality of the studies. Gastrointestinal side effects. Metformin was associated with higher risk of gastrointestinal side effects than were all other medications, regardless of whether the metformin was used as monotherapy or as part of combination therapy. Other adverse events. We found reports of four types of adverse events that were not addressed in our previous evidence report: macular edema, cholecystitis, pancreatitis, and fractures. Except for fractures, the majority of the evidence was graded as low strength because the availability of only a few studies and events limited the assessment of consistency and precision of the results. We did find a high strength of evidence showing that thiazolidinediones, either in combination with another medication or as monotherapy, were associated with a 1.5-fold higher risk of bone fractures than was metformin alone or in combination with sulfonylurea. We also found little evidence regarding liver injury and cancer, outcomes included in the 2007 evidence report. However, in agreement with other reviews, we found a moderate strength of evidence for a lack of increased risk of lactic acidosis with metformin treatment, as compared to a sulfonylurea or a combination of metformin and sulfonylurea. **Key Question 4** Do the safety and effectiveness of these treatment options (see list of comparisons) differ across subgroups of adults with type 2 diabetes, in particular for adults age 65 or older, in terms of mortality, hypoglycemia, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes? Twenty-eight studies applied to Key Question 4. We found that when compared to men, women taking rosiglitazone either as monotherapy or in combination were at higher risk for bone fractures than were those taking metformin alone or in combination with sulfonylureas. However, for the majority of comparisons, the available studies did not have sufficient power to allow for subgroup analyses, and few studies

	occurred exclusively in a subpopulation. We found no conclusive information to predict which subgroups of patients might differentially respond to alternative treatments.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Overall, few studies contained sufficient data on event rates to make it possible to analyze major clinically important adverse events and long-term complications of diabetes. 1. We identified few published studies on long-term clinical outcomes such as cardiovascular disease, stroke, nephropathy, and neuropathy. 2. Few studies used standard measures for diabetic nephropathy and kidney function, such as estimated glomerular filtration rate, or clinical outcomes, such as time to dialysis, as outcomes in their comparisons of these medications. 3. We identified few observational studies that examined macular edema, cancer, and fractures as related to thiazolidinediones, insulin, and other medications.
Phung, 2010 [89] **Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes**	**Fragestellung** To determine the comparative efficacy, risk of weight gain, and hypoglycemia associated with noninsulin antidiabetic drugs in patients with type 2 DM not controlled by metformin alone.
	Methodik Population: Pat. DM Typ 2, bei denen keine ausreichende Blutzuckersenkung nach einer Metformin-Monotherapie erzielt wurde. Intervention: orale Antidiabetika Komparator: Placebo oder andere orale Antidiabetika in Kombination mit Metformin Endpunkt: change in HbA1c, proportion of patients achieving HbA1c goal of less than 7%, change in weight, and incidence of hypoglycemia Beobachtungsdauer: 12 bis 52 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Januar 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 (n=11.198) Quality assessment/Risk of Bias: Jaded scale
	Ergebnisdarstellung

Table 2. Results of Traditional Meta-analysis Comparing Noninsulin Antidiabetic Drugs With Placebo on Change in HbA_{1c}, HbA_{1c} Goal Achieved, Change in Body Weight, and Overall Hypoglycemia

Group vs Placebo	% Change in HbA_{1c}		HbA_{1c} Goal Achieved		Change in Body Weight, kg		Overall Hypoglycemia	
	No. of Trials	WMD (95%CI)	No. of Trials	RR (95%CI)	No. of Trials	WMD (95%CI)	No. of Trials	RR (95%CI)
All drugs	20	−0.79 (−0.90 to −0.68)[a]	10	2.56 (1.99 to 3.28)[b]	12	0.14 (−1.37 to 1.65)[a]	19	1.43 (0.89 to 2.30)
Sulfonylureas	3	−0.79 (−1.15 to −0.43)[a]	1	3.38 (2.02 to 5.83)	2	1.99 (0.86 to 3.12)	3	2.63 (0.76 to 9.13)[a]
Glinides	2	−0.71 (−1.24 to −0.18)	1	3.20 (1.47 to 7.58)	2	0.91 (0.35 to 1.46)	2	7.92 (1.45 to 43.21)
Thiazolidinediones	3	−1.00 (−1.62 to −0.38)[b]	1	1.69 (1.24 to 2.33)	1	2.30 (1.70 to 2.90)	2	2.04 (0.50 to 8.23)
AGIs	2	−0.65 (−1.11 to −0.19)	0	NA	1	−1.80 (−2.83 to −0.77)	2	0.60 (0.08 to 4.55)
DPP-4 inhibitors	8	−0.79 (−0.94 to −0.63)[b]	6	2.44 (1.78 to 3.33)[b]	4	−0.09 (−0.47 to 0.30)[b]	8	0.67 (0.30 to 1.50)
GLP-1 analogs	2	−0.99 (−1.19 to −0.78)	1	3.96 (2.37 to 6.79)	2	−1.76 (−2.90 to −0.62)	2	0.94 (0.42 to 2.12)

Abbreviations: AGIs, α-glucosidase inhibitors; CI, confidence interval; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, glucagon-like peptide-1; HbA_{1c}, glycated hemoglobin A_{1c}; NA, not applicable; RR, relative risk; WMD, weighted mean difference.

[a] $P \geq 75\%$.

[b] $P = 50\%$-75%.

Alle oralen Antidiabetika [(Sulfonylharnstoffe: 0.79; CI:0.62-0.97); Glinide: 0.65; CrI: 0.36-0.97); Thiazilidinedione (0.85; CI: 0.66-1.08); AGIs (0.64; CI: 0.26%-1.03); DPP-4 Inhibitoren (0.78; CI: 0.64-0.93); GLP-1 Agonisten (0.97; CI: 0.65-1.30)] zeigen ähnliche Reduktionen hinsichtlich des HbA1c-Wertes, wenn verglichen wird gegen Placebo.

<u>Body weight:</u>

Thiazilidinedion, Sulfonylharnstoff und Glinide waren mit einer Gewichtszunahme assoziiert (Sulfonylharnstoffe: 2.6 kg; CI: 1.15-2.96 / Glinide: 1.77 kg; CI: 0.46-3.28 / Thiazolidinedione: 2.98 Kg; CI: 0.98-3.17).

GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und DPP-4 Inhibitoren waren mit einem Gewichtsverlust oder einem neutralen Effekt assoziiert.

	<u>Hypoglykämien:</u> Sulfonylharnstoffe und Glinide zeigten ein höheres Risiko auf Hypoglykämien, wenn verglichen wurde mit Placebo (Sulfonylharnstoffe: RR: 4.57; CI: 2.11-11.45 / Glinide: RR: 7-50; CI: 2.12-41.52). Thiazolidinedione, GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, und DPP-4 Inhibitoren waren nicht mit einem erhöhten Risiko auf Hypoglykämien assoziiert, wenn verglichen wird mit Placebo. Sensitivity analysis: there was no significant change from results reported above when studies with a Jadad score of less than 3 were excluded from the analysis
	Fazit der Autoren: When added to maximal metformin therapy, all noninsulin antidiabetic drugs were associated with similar HbA1c reductions but differed in their associations with weight gain and risk of hypoglycemia.
Boussageon, 2012 [6] **Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials**	**Fragestellung** The aim was to review all available evidence to evaluate the risk-to-benefit balance of metformin in T2DM patients based on cardiovascular morbidity and mortality using a systematic review and meta-analysis of controlled trials.
	Methodik Population: Pat. DM Typ 2 Intervention: Metformin Komparator: Diät allein, Plazebo, Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie Endpunkt: Prim.: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität; Sek.: Myokardinfarkte, Schlaganfälle, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovaskuläre Komplikationen Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche bis Juli 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=13.110) Quality assessment/risk of bias: Jadad scale
	Ergebnisdarstellung • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter einer Metformintherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortaliät • Hinsichtlich der sekundären Endpunkte, zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin.

Table 1. Characteristics of Studies or Subgroups Included in the Meta-Analysis.

Study	Trial Characteristics							Patient Characteristics				
	Jadad Score Double-Blind (Yes/N0)	Participants *n* (Metaformin /Control)	Treatments	Follow-Up (Months)	Inclusion Criteria		Primary End Point	Males (Percent)	Age (Years)	BMI (kg/m^2)	Duration of Diabetes (Years)	Initial HbA1c (Percent)
					HbA1c/FPG/Current Treatment	Overweight						
Teupe and Bergis [17]	3 N	100 (50/50)	M/diet	24	FPG 120–180 mmol/l	NS	Metabolic control	40	53.7	NA	NA	9
Hermann et al. [18]	4 Y	106 (72/34)	M+SU/Pbo+SU	6	FPG≥6.7 mmol/l	NS	Glycaemia	63	60	NA	4	6.8
DeFronzo and Goodman, Protocol 1 [24]	4 Y	289 (143/146)	M/Pbo	29	Diet alone	Y	FPG	74	53	30	6	8.3
DeFronzo and Goodman, Protocol 2 [24]	4 Y	422 (213/209)	M+SU/SU	29	FPG>7.8 mmol/l	120%–170% of ideal	FPG	85	55	29	8	8.8
UKPDS 34(a) [3]	3 N	753 (342/411)	M/diet	128	FPG 6.1–15.0 mmol/l	Y	Clinical events	47	53	31.8	<1	7.1
UKPDS 34(b) [3]	3 N	537 (268/269	M+SU/SU	78	FPG 6.1–15.0 mmol/l	Y+N	Clinical events	60	58	29.7	<1	7.5
Chiasson et al. [25]	4 Y	166 (83/83)	M/Pbo	36	HbA1c 7.2%–9.5%	NS	HbA1c	75	57	31.1	5.1	8.1
Horton et al. [19]	4 Y	350 (178/172)	M/Pbo	6	HbA1c 6.8%–11%	BMI 20–35	HbA1c	64	58.5	NA	NA	8.3
Hermann et al. [20]	4 Y	35 (16/19)	M+I/Pbo+I	12	HBA1c>reference+2%	Y	Glycaemia	54	57.5	NA	NA	8.9
Blonde et al. [23]	4 Y	486 (322/164)	Association M+SU/SU	4	HbA1c≥7.4	BMI≤40	HbA1c	57	56	30	7	9.6
Rachmani et al. [10]	Withdrawal trial, 3 N	393 (195/198)	M+UC/UC	48	NS	BMI 24–40	Clinical events	51	64	28.5	14.5	8.6
Hällsten et al. [21]	4 Y	29 (15/14)	M/Pbo	6	Newly diagnosed/ diet-treated	NS	Muscle glucose uptake	66	58	NA	NA	6.6
Garber et al. [22]	4 Y	322 (171/151)	M+SU/Pbo+SU	4	HbA1c 7%–12%	BMI 20–40	HbA1c	44	55	31	NA	8.7
Cryer et al. (COSMIC) [11]	3 N	8,732 (7,227/1,505)	M+UC/UC	12	Suboptimally controlled	NS	Clinical events	50	57.7	30	4.8	NA
Kooy et al. (HOME) [16]	4 Y	390 (196/194)	M+I/Pbo+I	51	NS	NS	Clinical events	45.6	61.5	30	13	7.9

	Hinweis: Für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität lag eine stat. sig. Heterogenität vor, wenn die UKPDS Studien eingeschlossen wurden (I2 = 41% und 59%). Nach Ausschluss dieser Studie, zeigte sich weiterhin keine Signifikanz. **Anmerkungen/Fazit der Autoren** • Wenige Studien in der Metaanalyse • Allgemein wenige Ereignisse
Goossen, 2012 [46] **Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis**	**Fragestellung**: A systematic review of randomized, controlled trials was undertaken to comprehensively profile the safety of chronic treatment of type 2 diabetes mellitus with DPP-4 inhibitors.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Placebo, Gliptin, anderes Antidiabetikum Endpunkt: Safety outcomes (Hypoglykämien, Nebenwirkungen) Studiendauer >18 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Okt. 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 67 (davon 4 Studien zu Alogliptin, 8 Studien zu Linagliptin, 8 Studien zu Saxagliptin, 20 Studien zu Sitagliptin und 27 Studien zu Vildagliptin) *(n=k.A.)* Quality assessment/risk of bias: random sequence generation, allocation concealment, efficacy analysis, dropout rate, investigator reported AEs, full AE data by SOC
	Ergebnisdarstellung • Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Infektionen unter einer Gliptintherapie im Vergleich zu Placebo bzw. einem anderen Antidiabetikum. • Asthenie (RR 1.57; 1.09, 2.27) und kardio- (RR 1.37; 1.00, 1.89) -bzw. vaskuläre Erkrankungen (RR 1.74; 1.05, 2.86) traten vermehrt unter DPP-4 Inhibitoren auf, im Vergleich zu Linagliptin. • Kein erhöhtes Risiko unter DPP-4 Inhibitoren hinsichtlich Hypoglykämien, wenn verglichen wird gegen Placebo bzw. stat. signifikant geringeres Risiko unter DPP-4 Inhibitoren gegenüber Sulfonylharnstoffen (RR: 0.20; 0.17-0.24). Das Risiko auf eine Hypoglykämie unter DPP-4 Inhibitoren war insgesamt niedrig, solang diese nicht mit Sulfonylharnstoffen bzw. einer Insulintherapie kombiniert wurden. Bei einer Kombination aus Sitagliptin oder Linagliptin mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin, zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Hypoglykämierisiko, wenn verglichen wird gegenüber Placebo (RR 1.86; 1.46-2.37). • Studienqualität: However, only 33 and 22% of studies, respectively, reported methods for random sequence generation and allocation concealment, so that selection bias cannot be excluded. Double-

	blinding was maintained throughout all studies, and double-dummy techniques were employed as appropriate. Primary efficacy analysis was performed by the intention-to-treat principle in 86% of studies, and 93% described discontinuations due to adverse events. Investigator-rated adverse events were reported in 52% of studies, for the remainder, the assessment method of adverse events was not disclosed. The mean discontinuation rate was 21%.
	Fazit der Autoren: A large body of data supports the long-term safety of gliptin treatment and refutes an increased risk of infections. Further research is needed to clarify a possible link to asthenia, cardiac and vascular events. For combination therapy with insulin or insulin secretagogues, a careful choice of the agent used may limit the risk of hypoglycaemia.
Hemmingsen, 2012 [47] Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses	**Fragestellung** To compare the benefits and harms of metformin and insulin versus insulin alone as reported in randomised clinical trials of patients with type 2 diabetes.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: Metformin und Insulin Komparator: Insulin alleine (mit oder ohne Placebo) Endpunkt: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (n=2.117) Qualität der Studien/Risk of bias: following risk of bias domains: generation of the allocation sequence, allocation concealment, blinding of investigators and participants, blinding of outcome assessors, incomplete outcome data, selective outcome reporting, and other sources of bias
	Ergebnisdarstellung • None of the trials had low risk of bias • 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 (RR 2,83; 95%KI 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 (MD -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.

	Fazit der Autoren: There was no evidence or even a trend towards improved all cause mortality or cardiovascular mortality with metformin and insulin, compared with insulin alone in type 2 diabetes. **Anmerkungen/Fazit der Autoren:** • Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungspotential. • Hohe Heterogenität zwischen den Studien. • Wenige Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten. • Studien teilweise von kurzer Dauer. • Metabolische Wirksamkeit meist der primäre Endpunkt in den Studien.
Karagiannis, 2012 [78] **Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis**	**Fragestellung** To assess the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors compared with metformin as monotherapy, or with other commonly used hypoglycaemic drugs combined with metformin, in adults with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Erwachsene Pat. mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Metformin Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM Endpunkt: Veränderung des HbA1c- Wertes; Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von <7% erreichen; Körpergewicht, Abbruchrate aufgrund jeglichen Nebenwirkungen; Auftreten von ernsten Nebenwirkungen; Gesamtmortalität, Hypoglykämien, Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1980-2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n=7136) Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool
	Ergebnisdarstellung • Majority of the studies with high and unclear risk of bias (Appendix 2) • HbA1c: Verglichen mit Metformin als Monotherapie, zeigte sich einer stat. signifikant geringere Abnahme des HbA1c-Wertes (WMD:0.20, 95% KI; 0.08- 0.32) und des Körpergewichtes (1.5, 0.9 - 2.11) unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie. • Als Zweitlinientherapie, zeigte sich eine Unterlegenheit der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den GLP-1 Agonisten (0.49, 0.31-0.67) und eine Vergleichbarkeit gegenüber Pioglitazon (0.09, −0.07 - 0.24) Es zeigten sich keine Vorteile der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den Sulfonylharnstoffen hinsichtlich dem Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7%; jedoch in Bezug auf das Körpergewicht sowohl gegenüber Sulfponylharnstoffen (WMD: −1.92, −2.34; −1.49) als auch Pioglitazon (−2.96, −4.13; −1.78), nicht aber gegenüber GLP-1 Agonisten (1.56, 0.94 - 2.18). • Allgemein traten nur wenige Hypoglykämien in den

Behandlungsgruppen auf. In den meisten Studien zeigte sich eine höhere Hyoplykämierate, wenn kombiniert wurde mit Sulfonylharnstoffen.

- Das Auftreten von ernsten Nebenwirkungen war niedriger unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie, wenn verglichen wurde mit Pioglitazon.
- Das Auftreten von Übelkeit, Durchfällen und Erbrechen war höher unter einer Metformin oder GLP-1 Agonist Therapie, wenn verglichen wurde gegen DPP-4 Inhibitoren.
- Keine Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Risikos auf Nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, oder Harnwegsinfektionen

Study	DPP-4 inhibitor Mean (SD)	DPP-4 inhibitor Total	Active comparator Mean (SD)	Active comparator Total	Weight (%)	Mean difference (95% CI)
Monotherapy: DPP-4 inhibitor *v* metformin						
Aschner 2010[19]	-0.38 (0.63)	512	-0.55 (0.63)	498	25	0.17 (0.09 to 0.25)
Williams-Herman 2010[35]	-1.15 (0.81)	50	-1.34 (0.81)	87	11	0.19 (-0.09 to 0.47)
Goke 2008[36]	-0.98 (1.40)	243	-1.49 (1.40)	136	10	0.51 (0.22 to 0.80)
Bosi 2009[21]	-1.10 (1.02)	287	-1.40 (1.01)	285	18	0.30 (0.13 to 0.47)
Schweizer 2009[23]	-0.64 (0.88)	159	-0.75 (0.89)	161	16	0.11 (-0.08 to 0.30)
Pfutzner 2011[41]	-1.55 (1.42)	316	-1.79 (1.23)	308	15	0.24 (0.03 to 0.45)
Cv181-011LT[44]	-0.31 (1.60)	103	0.17 (1.74)	92	5	-0.48 (-0.95 to -0.01)
Subtotal (95% CI)		1670		1567	100	0.20 (0.08 to 0.32)
with prediction interval						(-0.14 to 0.54)
Test for heterogeneity: τ^2=0.01, χ^2=15.13, df=6, P=0.02, I^2=60%						
Test for overall effect: z=3.22, P=0.001						
Combined with metformin: DPP-4 inhibitor *v* sulfonylurea						
Seck 2010[37]	-0.33 (1.00)	576	-0.35 (1.10)	559	11	0.02 (-0.10 to 0.14)
Arechavaleta 2011[25]	-0.46 (0.92)	509	-0.52 (0.86)	509	13	0.06 (-0.05 to 0.17)
Study 020 phase B[45]	-0.73 (1.00)	198	-0.69 (0.90)	107	3	-0.04 (-0.26 to 0.18)
Filozof 2010[27]	-0.80 (1.12)	503	-0.83 (1.11)	490	8	0.03 (-0.11 to 0.17)
Matthews 2010[38]	-0.03 (0.78)	1518	-0.13 (0.77)	1476	51	0.10 (0.04 to 0.16)
Goke 2010[33]	-0.57 (0.80)	423	-0.66 (0.80)	423	14	0.09 (-0.02 to 0.20)
Subtotal (95% CI)		3727		3564	100	0.07 (0.03 to 0.11)
with prediction interval						(0.02 to 0.13)
Test for heterogeneity: τ^2=0.00, χ^2=3.15, df=5, P=0.68, I^2=0%						
Test for overall effect: z=3.68, P<0.001						
Combined with metformin: DPP-4 inhibitor *v* pioglitazone						
Bergenstal 2010[30]	-0.90 (1.31)	166	-1.20 (1.31)	165	22	0.30 (0.02 to 0.58)
Handayani 2010[42]	-0.57 (0.53)	60	-0.56 (0.47)	60	39	-0.01 (-0.19 to 0.17)
Bolli 2009[39]	-0.58 (1.20)	293	-0.64 (1.00)	277	39	0.06 (-0.12 to 0.24)
Subtotal (95% CI)		519		502	100	0.09 (-0.07 to 0.24)
with prediction interval						(-1.40 to 1.57)
Test for heterogeneity: τ^2=0.01, χ^2=3.33, df=2, P=0.19, I^2=40%						
Test for overall effect: z=1.08, P=0.28						
Combined with metformin: DPP-4 inhibitor *v* GLP-1 agonist						
Bergenstal 2010[30]	-0.90 (1.31)	166	-1.5 (0.97)	160	42	0.60 (0.35 to 0.85)
Pratley 2011[40]	-0.88 (1.06)	219	-1.29 (1.06)	221	58	0.41 (0.21 to 0.61)
Subtotal (95% CI)		385		381	100	0.49 (0.31 to 0.67)
Test for heterogeneity: τ^2=0.00, χ^2=1.37, df=1, P=0.24, I^2=27%						
Test for overall effect: z=5.22, P<0.001						

Fig 2 Weighted mean difference in change in HbA_{1c} (%) from baseline. Inverse variance random effects meta-analysis comparing DPP-4 inhibitors and other hypoglycaemic drugs

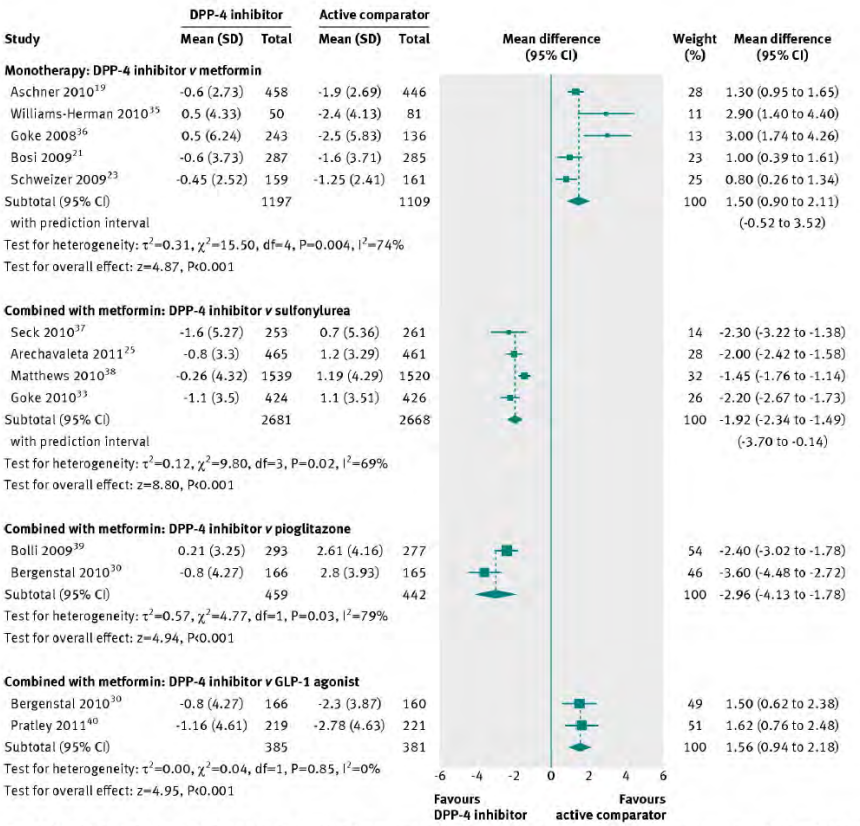


Fig 4 Weighted mean difference in change in body weight (kg) from baseline. Inverse variance random effects meta-analysis comparing DPP-4 inhibitors and other hypoglycaemic drugs

Anmerkungen/Fazit der Autoren

In patients with type 2 diabetes who do not achieve the glycaemic targets with metformin alone, DPP-4 inhibitors can lower HbA1c, in a similar way to sulfonylureas or pioglitazone, with neutral effects on body weight

Anmerkung FB-Med:

- 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.

Aroda, 2012

[4]

Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review

Fragestellung

This meta-analysis was performed to support the understanding of the overall evidence by summarizing the findings from studies of the incretin-based therapies.

Methodik

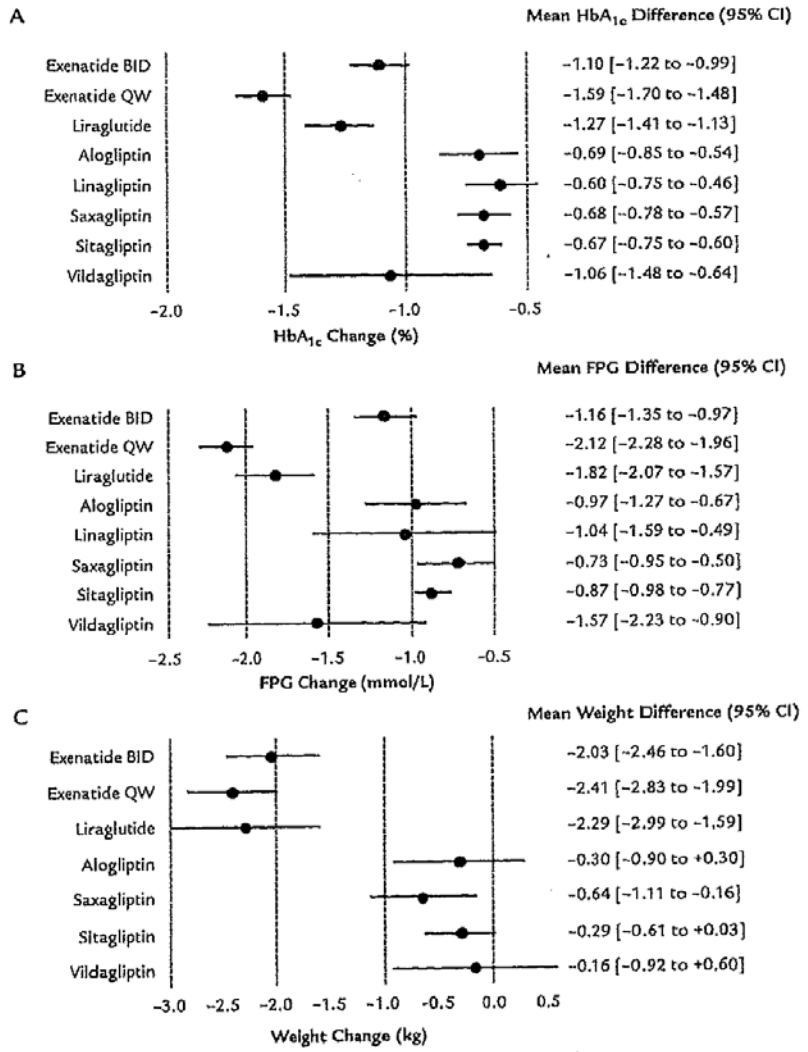
Population: Pat. mit DM Typ 2

Intervention/Komparator: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren

Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht

Studiendauer ≥12 Wochen

	Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1990-2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 80 (n=k.A.) Qualität der Studien/Risk of bias: judgement of study quality via discontinuation rates, medication changes prior baseline, baseline differences, blinding, analysis method
	Ergebnisdarstellung • Allgemein: Durchschnittliche Ausgangs-HbA1c-Werte variierten zwischen 7.4% - 10.3% (GLP-1 Agonisten Studien) und 7.2% - 9.3% (DPP-4 Inhibitor Studien). In den meisten Studien (76%; 61/80 Studien) wurden orale glukosesenkende AM-Therapien in Kombination mit GLP-1 Agonisten oder DPP-4 Inhibitoren gegeben. • Unter der höchsten Erhaltungstherapie-Dosierung von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren zeigten sich in beiden Behandlungsgruppen vorteilhafte Veränderungen hinsichtlich des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zwischen -1.1% bis -1.6% (GLP-1 Agonisten) und -0.6% bis -1.1% (DPP-4 Inhibitoren). • Es zeigten sich durchschnittlich größere Reduktion des FPG unter Exenatid (einmal wöchentlich) oder Liraglutid (einmal täglich), als unter Exenatid (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).



Overall mean changes from baseline in (A) hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), (B) fasting plasma glucose (FPG), and (C) weight with the use of glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RAs) or dipeptidyl-peptidase IV (DPP-4) inhibitors at the highest maintenance doses evaluated in this meta-analysis and systemic review of the efficacy of incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus.

Anmerkungen/Fazit der Autoren

All of the incretin-based therapies in the present meta-analysis were associated with significant reductions from baseline in HbA1, and FPG.

Anmerkung FB-Med:

- Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien
- Keine Langzeitwirkungen untersucht

Zhang, 2014 **[110]** **Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV**	**Fragestellung** In the present study, a meta-analysis of randomized clinical trials was conducted to evaluate the efficacy and safety of DPP-4 inhibitors compared with sulfonylureas as monotherapy or as add-on therapy especially to metformin, in adult patients with T2DM.
	Methodik

inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials.	Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention/Komparator: DPP-4 inhibitors, sulfonylureas Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht Studiendauer ≥18 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Juni 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (n=10.982) Qualität der Studien/Risk of Bias: Jadad scale
	HbA1c change, 12 trials (n=6772) the mean changes from baseline in HbA1c were significantly smaller with DPP-4 inhibitors compared with sulfonylureas with a difference of mean changes in HbA1c (sulfonylureas–DPP-4 inhibitors) of 0.105 and 95% CI 0.103 to 0.107, p<0.0001. When comparing the percentage of patients who achieved HbA1c<7% (Figure 2B), sulfonylureas showed better chances of achieving HbA1c<7% compared with DPP-4 inhibitors, MH-OR was 0.91 with 95% CI (0.84 to 0.99), p=0.03. **Body weight, 12 trials (n=9502)** Compared with sulfonylureas, the mean decreases from baseline in body weight were significantly greater with DPP-4 inhibitors: (95% CI) changes (kg): -1.652; 95% CI -1.658 to -1.646, p<0.0001. **Hypoglycaemia, 12 trials (n=9975)** MH-ORs (95% CI): 0.13 (0.11 to 0.16), p<0.0001 favouring DPP-4-Inhibitors **total adverse events, 12 trials (n=9840)** MH-ORs (95% CI): 0.79 (0.72 to 0.87), p<0.0001 favouring DPP-4-Inhibitors
	Fazit der Autoren Because most of the studies used in our meta-analysis are short in duration and the longest duration is 2 years, therefore, we could not achieve a conclusion on long-term durability and safety (≥4 years) to see which one is more desirable. Because the dosage of DPP-4 inhibitors is stable and does not need titration while the dosage of sulfonylureas is changeable and usually needs up-titration, it is difficult to say which dosage of sulfonylureas is comparative to the DPP-4 inhibitors and has less episode of hypoglycaemia than DPP-4 inhibitors.
Zhang, 2014 [109] **Combinational therapy with**	**Fragestellung** The present study systematically reviews this important aspect of T2DM management and üerforms a meta-analysis of RCTs in order to assess

metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyse

various parameters of SGLT-2 inhibitor efficacy and safety when added to ongoing metformin therapy.

Methodik

Population: Pat. mit DM Typ 2

Intervention: SGLT-2 inhibitors in combination with metformin (hereinafter SGLT-2 inhibitor–MET)

Komparator: placebo-controlled or metformin-only (hereinafter placebo-MET)

Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht

Studiendauer ≥12 Wochen

Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche: 2000 bis Jan 2014

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=2847)

Qualität der Studien/Risk of bias: Jadad scale

Ergebnisse: SGLT-2 inhibition combined with metformin vs Placebo

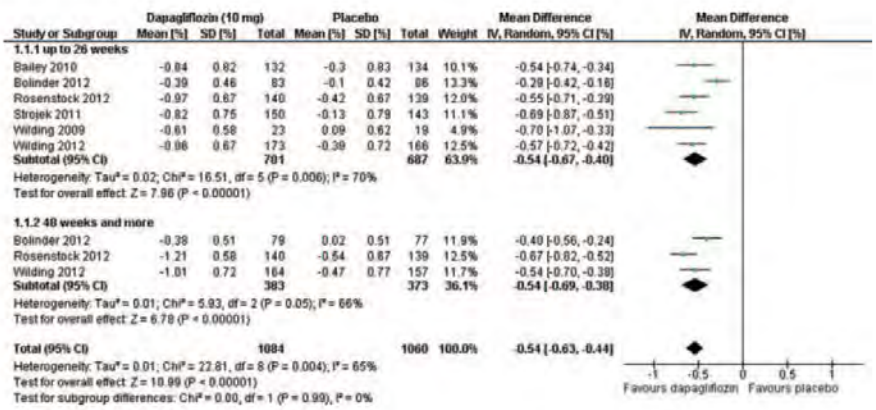
HbA1c

duration	#studies (n=)	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Hetero-genity (I^2)
After 12-24 weeks	7 (n=1542)	-0.47 [-0.66, -0.27]	<0.00001	85%
After 1 year	3 (n=527)	-0.37 [-0.77, 0.03]	0.07	89%
After 2 years	2 (n=280)	-0.41 [-1.09, 0.28]	0.28	80%

Body weight

duration	#studies (n=)	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Hetero-genity (I^2)
After 12-24 weeks	7 (n=1572)	-2.28 [-2.67, -1.88	<0.00001	35%
After 1 year	3 (n=659)	-2.60 [-3.17, -2.03]	<0.00001	0%
After 2 years	2 (n=465)	-3.03 [-3.90, -2.16]	<0.00001	0%

	Adverse event: The prevalence of ‘at least one study-related AE’ was 13% in the control group and 18% in the treated group
	Anmerkungen/Fazit der Autoren A few long- term trials can help in arriving conclusive evidence required to judge the potentials of this therapeutic intervention.
Clar, 2012 **[11]** **Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes**	**Fragestellung** To assess the clinical effectiveness and safety of the SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes.
	Methodik Population: Erwachsene mit DM2 (bisher unzureichend eingestellt) Intervention: Any use of SGLT2 inhibitors (dapagliflozin and canagliflozin) in dual or triple therapy, in addition to other interventions including, but not restricted to: metformin, sulphonylureas, insulin and gliptins, Komparator: placebo or another active antidiabetic medication in combination with the same antidiabetic co-medication as in the SGLT2 inhibitor group Endpunkt: HbA1C, Chnage in weight, BMI, change in QoL Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Juli 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=3849) 7 trials (n= 3398) Dapagliflozin, 6 vs Placebo and 1 vs Glipizide 1 trial Canagliflozin (n= 451) Qualitätsbewertung/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool
	Ergebnisdarstellung *<u>HbA1C</u>* Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398) Dapagliflozin at a dose of 10 mg/day significantly reduced HbA1c by (WMD) −0.54% (95% CI −0.67% to −0.40%, p<0.00001) after 12–26 weeks of treatment compared to placebo. There was significant heterogeneity. Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451) There was no difference in HbA1c reduction between dapagliflozin and glipizide, both reducing HbA1c by −0.52% (95% CI −0.60% to −0.44%). Background antidiabetic therapy: metformin (≥1500 mg/day)



Meta-analysis for HbA1c change from baseline, 10 mg dapagliflozin versus placebo.

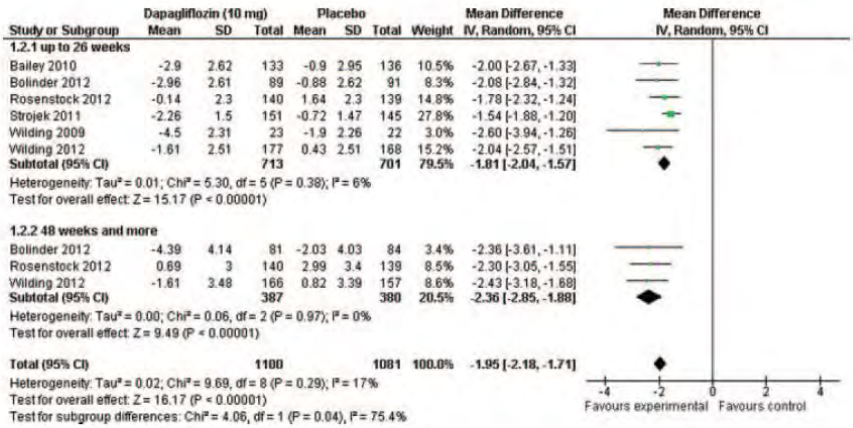
Weight

Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398)

Dapaglifozin was associated with a significant reduction in weight. Compared to placebo, weight was reduced by −1.81 kg (WMD, 95% CI −2.04 to −1.57, p<0.00001, no significant heterogeneity) after up to 26 weeks of treatment.

Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451)

Weight decreased by −3.22 kg (95% CI −3.56 to −2.87) in the dapagliflozin arm after 52 weeks of treatment and increased by +1.44 kg (95% CI +1.09 to +1.78) in the glipizide arm (p<0.0001 between groups).



Meta-analysis for weight change from baseline, 10 mg dapagliflozin versus placebo.

Table 2 Study quality—risk-of-bias assessment

Study	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Adequate handling of incomplete outcome data	Total drop out from drug assignment	No selective reporting	Groups comparable at baseline	Adequate power	Funder
Dapagliflozin									
Bailey *et al*[8]	Yes	Yes	Yes (double blind)	Yes—last observation carried forward	12%	Yes	Yes	Yes—0.5% HbA1c difference detectable	Astra-Zeneca and Bristol-Myers-Squibb
Bolinder *et al*[9]/ Ljunggren *et al*[10]	Yes	Yes	Yes (double blind)	Yes—last observation carried forward	7.1%	Yes	Yes	Unclear for primary endpoint, 2% BMD difference detectable	Astra-Zeneca and Bristol-Myers-Squibb
Nauck *et al*[11]	Yes	Yes	Yes (double blind and double dummy)	Yes—last observation carried forward	22.1%	Yes	Yes	Yes—0.35% HbA1c difference detectable	Astra-Zeneca and Bristol-Myers-Squibb
Rosenstock *et al*[12]	Not reported	Not reported	Yes (double blind)	Not reported	8% at 24 weeks, 19% at 48 weeks	Yes	Unclear	Not reported	Astra-Zeneca and Bristol-Myers-Squibb
Strojek *et al*[13]	Yes	Yes	Yes (double blind and double dummy)	Yes—last observation carried forward	8.5%	Yes	Yes	Yes—0.5% HbA1c difference detectable	Astra-Zeneca and Bristol-Myers-Squibb
Wilding *et al*[14]	Not reported	Not reported	Yes (single blind during lead in, double blind during study)	Yes—last observation carried forward	7%	Yes	Partially; matched for patient demographics, not for prior medications	Yes—0.5% HbA1c difference detectable	Astra-Zeneca and Bristol-Myers-Squibb
Wilding *et al*[15]	Yes	Yes	Yes (double blind and double dummy)	Yes—last observation carried forward	11% at 24 weeks, 15.5% at 48 weeks	Yes	Yes	Yes—0.5% HbA1c difference detectable	Astra-Zeneca and Bristol-Myers-Squibb
Canagliflozin									
Rosenstock *et al*[16]	Not reported	Not reported	Yes (double blind)	Yes—last observation carried forward	10.9%	Yes	Yes	Yes—0.55% HbA1c difference detectable	Janssen Global Services

BMD, bone mineral density.

Anmerkungen/Fazit der Autoren

There are no long-term data on SGLT2 side effects, both in terms of rare complications yet to be identified, but also on the long-term effects of significant glycosuria on the urinary tract.

Dapagliflozin appears effective in reducing HbA1c and weight in type 2 diabetes.

Du, 2013[13]

Comparative effects of

Fragestellung

The present meta-analysis aimed to compare the therapeutic efficacy of sitagliptin and metformin in the treatment of T2DM.

sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis	**Methodik** Population: Pat mit DM typ 2 (regardless of gender, age, course of disease, body shape, and race) Intervention/Komparator: Sitagliptin vs Metformin Endpunkt: HbA1c, Fasting blood glucose, BMI, homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR); and homeostasis model assessment-b (HOMA-b) Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis April 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=1881) Qualität der Studien/Risk of bias: following criteria used: randomization, allocation concealment, blinding, and intention to-treat (ITT) analysis
	Ergebnisdarstellung Studienqualität und risk of bias:

Table 1. Characteristics of the included studies (sitagliptin and metformin) in adults with type 2 diabetes.

Study	Participants				Methodological quality					Intervention	
	N sitagliptin/ metformin group	Age sitagliptin/ metformin group	Withdrawal sitagliptin/ metformin group	Course of treatment	Randomization	Blinding	Concealment	Baseline comparable	ITT	Sitagliptin	Metformin
Russell Jones *et al.*, 2012[15]	163/246	52 ± 11/54 ± 11	23/33	26 week	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	100 mg qd	2000 mg qd
Williams-Herman *et al.*, 2011[16]	55/59	51.8 ± 9.8/53.8 ± 9.6	22/13	24 week	Yes	Yes	NR	Yes	NR	100 mg qd	1000 mg bid
Aschner *et al.*, 2009[17]	528/522	NR	61/75	24 week	Yes	Yes	Yes	Yes	NR	100 mg qd	1000 mg bid
Derosa *et al.*, 2009[18]	75/76	57 ± 5/58 ± 6	6/8	12 month	Yes	Yes	Yes	Yes	NR	100 mg qd + pioglitazone 30 mg qd	850 mg bid + pioglitazone 30 mg qd
Goldstein *et al.*, 2007[19]	NR	NR	NR	24 week	Yes	Yes	NR	Yes	NR	100 mg qd	1000 mg bid
Dan *et al.*, 2012[20]	29/27	55 ± 12.5/54 ± 13.2	0/0	12 week	Yes	NR	NR	Yes	NR	100 mg qd	500 mg tid
Wan-jun *et al.*, 2012[21]	15/15	59 ± 10/57 ± 8	0/0	8 week	Yes	NR	NR	Yes	NR	100 mg qd	500 mg bid

N, number of participants; ITT, intent-to-treat population; qd, once daily; bid, twice daily; tid, three times daily; NR, not reported.

HbA1c (7 trials n=1881)

no significant difference in the influence of the two drugs on the HbA1c of the T2DM patients (P=0.148, SMD=0.13, 95% CI=-0.05, 0.30). Heterogeneity was noted among studies.

Fasting plasma glucose (7 trials n=1881)

There was a significant difference in the influence on fasting plasma glucose level between metformin and sitagliptin (P=0.000, SMD=0.23, 95% CI=0.14, 0.32).

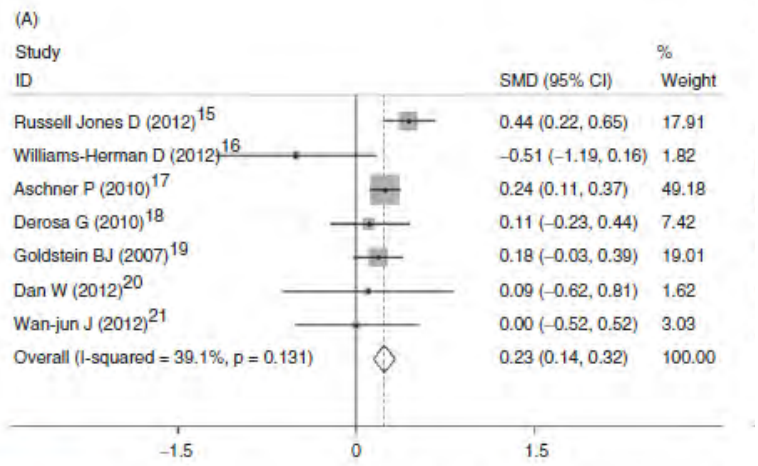
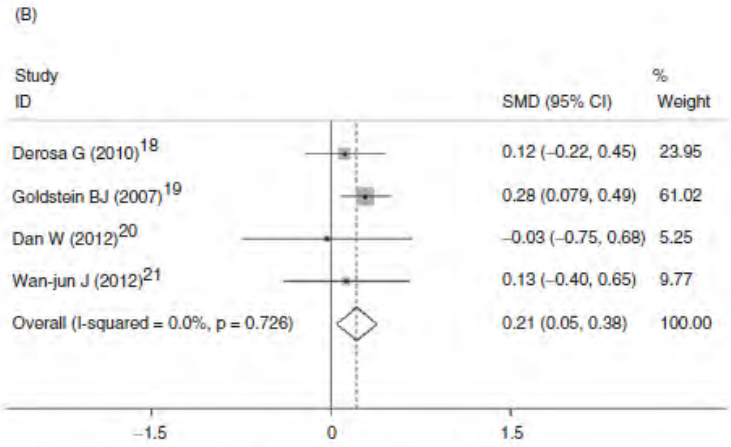


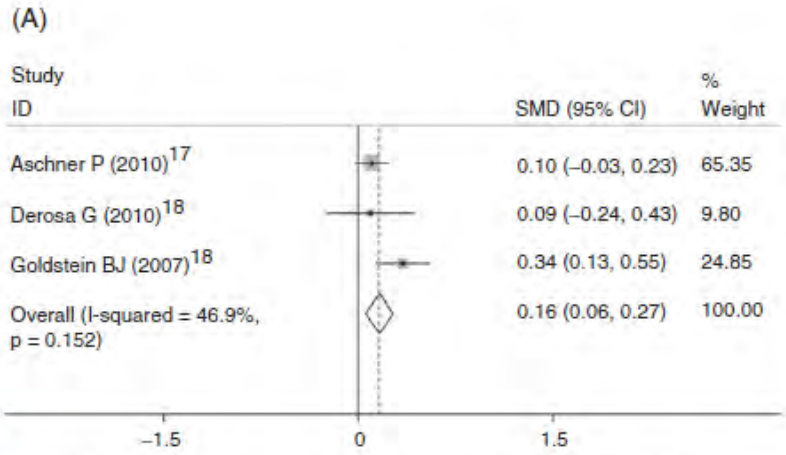
Figure 3. Effect of sitagliptin or metformin on (A) fasting plasma glucose anc

Postprandial plasma glucose level (4 trials n=575)

Significant difference in the influence on the postprandial blood glucose level between metformin and sitagliptin (P=0.011, SMD=0.21, 95% CI=0.05, 0.38).



nd (B) postprandial plasma glucose in T2DM patients.

	BMI (3 trials n= 243) No significant difference existed in theinfluence on BMI between metformin and sitagliptin (P=0.063, SMD=0.26, 95% CI=- 0.01, 0.54). *HOMA-IR (3 trials n=1403)* HOMA-IR (HOMA-IR = fasting blood glucose [mmol/L] x fasting blood insulin [mIU/L]/22.5) is used to evaluate insulin sensitivity. A significant difference was observed between sitagliptin and metformin in the influence on HOMA-IR (P=0.003, SMD=0.16, 95% CI=0.06, 0.27). Thus, sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity.  Figure 5. Effect of sitagliptin or metformin on (A) HOMA-IR and (B) HOMA-β i *HOMA-β (4 trials n=1442)* HOMA- β (HOMA- β =20 x fasting blood insulin [mIU/L]/[fasting blood glucose (mmol/L)-3.5] %) was used to evaluate the function of islet β cells. No significant difference was observed between sitagliptin and metformin in the influence on HOMA- β (P=0.285, SMD=-0.05, 95% CI=-0.15, 0.04)
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Our findings reveal that both drugs have comparable abilities in reducing HbA1c, decreasing body weight, and improving the function of b cells, but sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity. **Anmerkung FB-Med:** Keine Langzeitfolgen untersucht (längstes Folluw-up 12 Monate)
Wu, 2013[105] **Efficacy and safety of**	**Fragestellung** This meta-analysis was performed to provide an update on the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2

dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis

diabetes mellitus.

Methodik

Population: Pat mit DM Typ 2

Intervention/ Komparator: a) DPP-4 inhibitors plus metformin as initial combination therapy b) DPP-4 inhibitor monotherapy vs metformin monotherapy

Endpunkt: HbA1C, FPG Weight, adverse cardiovascular events

Studiendauer: >12 Wochen

Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Dez. 2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=7778)

Qualität der Studien/Risk of bias: Jadad scale

Ergebnisdarstellung

Study	Region	Mean age (years)	Men	DPP-4 inhibitors monotherapy daily dose	DPP-4 inhibitors plus MET combination therapy daily dose	MET monotherapy daily dose	Study Duration (weeks)	Study size	Jadad
Pfützner [9]	multiregional	52	50%	SAXA 10 mg	SAXA 10 mg + MET 500 mg	500 mg	76	1306	4
Aschner [10]	multiregional	56	48%	SITA 100 mg		2000 mg	24	1050	5
Williams-Herman [11]	multiregional	54	50%	SITA 100 mg	SITA 100 mg + MET 2000 mg	2000 mg	104	1091	5
Reasner [12]	multiregional	50	57%		SITA 100 mg + MET 2000 mg	2000 mg	18	1246	5
Bosi [13]	multiregional	53	59%	VILD 100 mg	VILD 100 mg + MET 2000 mg	2000 mg	24	1179	2
Schweizer [14]	multiregional	53	54%	VILD 100 mg		2000 mg	52	780	3
Schweizer [15]	multiregional	71	48%	VILD 100 mg		1500 mg	24	335	4
Haak [16]	multiregional	55	53%	LINA 5 mg	LINA 5 mg + MET 2000 mg	2000 mg	24	791	4

DPP-4, peptidyl peptidase-4; MET, metformin; SAXA, saxagliptin; SITA, stagliptin; VILD, vildagliptin; LINA, linagliptin.

<u>DPP-4 inhibitor as monotherapy vs metformin</u>

HbA1C: lower reduction in HbA1c level [MD=0.28, 95% CI (0.17, 0.40), p<0.00001)]

FPG: lower reduction in FPG level [MD=0.81, 95% CI (0.60, 1.02), p<0.00001]

Weight: lower weight loss [MD=1.51, 95% CI (0.89, 2.13), <0.00001]

adverse CV events: lower risk of adverse CV events (include death from CV causes, non-fatal myocardial infarction or acute coronary syndrome, stroke, heart failure and arrhythmias) [RR=0.36, 95% CI (0.15, 0.85)]

Hypoglycaemia: lower risk of hypoglycaemia [RR=0.44, 95% CI (0.27, 0.72), p=0.001] and lower risk of gastrointestinal AEs [RR=0.63, 95% CI (0.55,0.70), p<0.00001]

Study or Subgroup	DPP-4i monotherapy Mean	SD	Total	MET monotherapy Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.1.1 HbA1c change								
Aschner 2010	-0.43	0.05	455	-0.57	0.05	439	5.4%	0.14 [0.13, 0.15]
Bosi 2009	-1.1	0.06	287	-1.4	0.06	285	5.4%	0.30 [0.29, 0.31]
Haak 2012	-0.5	0.1	135	-1.2	0.1	138	5.4%	0.70 [0.68, 0.72]
Pfützner 2011	-1.55	0.08	110	-1.79	0.07	147	5.4%	0.24 [0.22, 0.26]
Schweizer 2007	-1	0.1	511	-1.4	0.1	249	5.4%	0.40 [0.38, 0.42]
Schweizer 2009	-0.64	0.07	169	-0.75	0.07	166	5.4%	0.11 [0.10, 0.12]
Williams-Herman 2010	-1.2	0.2	50	-1.3	0.1	87	5.3%	0.10 [0.04, 0.16]
Subtotal (95% CI)			1717			1511	37.5%	0.28 [0.17, 0.40]
Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 3166.32, df = 6 (P < 0.00001); I² = 100%								
Test for overall effect: Z = 4.73 (P < 0.00001)								
1.1.2 FPG change								
Aschner 2010	-0.64	0.13	446	-1.08	0.13	435	5.4%	0.44 [0.42, 0.46]
Bosi 2009	-1.26	0.13	287	-1.92	0.13	285	5.4%	0.66 [0.64, 0.68]
Haak 2012	-0.5	0.2	135	-1.8	0.2	138	5.3%	1.30 [1.25, 1.35]
Pfützner 2011	-1.33	0.17	98	-2.22	0.16	125	5.3%	0.89 [0.85, 0.93]
Schweizer 2007	-0.9	0.1	511	-1.9	0.2	249	5.4%	1.00 [0.97, 1.03]
Schweizer 2009	-0.78	0.12	169	-1.27	0.12	166	5.4%	0.49 [0.46, 0.52]
Williams-Herman 2010	-1.49	0.53	50	-2.4	0.39	87	5.0%	0.91 [0.74, 1.08]
Subtotal (95% CI)			1696			1485	37.1%	0.81 [0.60, 1.02]
Heterogeneity: Tau² = 0.08; Chi² = 2249.37, df = 6 (P < 0.00001); I² = 100%								
Test for overall effect: Z = 7.55 (P < 0.00001)								
1.1.3 weight change								
Bosi 2009	-0.59	0.22	287	-1.62	0.22	285	5.3%	1.03 [0.99, 1.07]
Pfützner 2011	-0.3	0.2	113	-1	0.3	144	5.3%	0.70 [0.64, 0.76]
Schweizer 2007	0.3	0.2	511	-1.9	0.3	249	5.3%	2.20 [2.16, 2.24]
Schweizer 2009	-0.45	0.2	169	-1.25	0.19	166	5.3%	0.80 [0.76, 0.84]
Williams-Herman 2010	0.5	1.2	50	-2.4	0.9	81	4.0%	2.90 [2.51, 3.29]
Subtotal (95% CI)			1130			925	25.4%	1.51 [0.89, 2.13]
Heterogeneity: Tau² = 0.49; Chi² = 3020.47, df = 4 (P < 0.00001); I² = 100%								
Test for overall effect: Z = 4.77 (P < 0.00001)								
Total (95% CI)			4543			3921	100.0%	0.78 [0.62, 0.93]
Heterogeneity: Tau² = 0.12; Chi² = 21445.90, df = 18 (P < 0.00001); I² = 100%								
Test for overall effect: Z = 9.74 (P < 0.00001)								
Test for subgroup differences: Chi² = 29.94, df = 2 (P < 0.00001), I² = 93.3%								

2. Meta-analysis of efficacy between DPP-4 inhibitors monotherapy and metformin monotherapy.

Study or Subgroup	DPP-4i monotherapy Events	Total	MET monotherapy Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.2.1 adverse CV events						
Aschner 2010	1	528	3	522	0.5%	0.33 [0.03, 3.16]
Bosi 2009	1	297	2	292	0.3%	0.49 [0.04, 5.39]
Pfützner 2011	2	335	7	328	1.2%	0.28 [0.06, 1.34]
Schweizer 2007	0	519	2	252	0.6%	0.10 [0.00, 2.02]
Schweizer 2009	2	167	2	165	0.3%	0.99 [0.14, 6.93]
Williams-Herman 2010	0	179	2	364	0.3%	0.41 [0.02, 8.40]
Subtotal (95% CI)		**2025**		**1923**	**3.1%**	**0.36 [0.15, 0.85]**
Total events	6		18			
Heterogeneity: Chi² = 1.92, df = 5 (P = 0.86); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.33 (P = 0.02)						
1.2.2 hypoglycaemia						
Aschner 2010	9	528	17	522	2.8%	0.52 [0.24, 1.16]
Bosi 2009	1	297	1	292	0.2%	0.98 [0.06, 15.64]
Haak 2012	0	142	7	291	0.8%	0.14 [0.01, 2.37]
Pfützner 2011	7	335	20	328	3.3%	0.34 [0.15, 0.80]
Schweizer 2007	3	519	1	252	0.2%	1.46 [0.15, 13.93]
Schweizer 2009	0	167	2	165	0.4%	0.20 [0.01, 4.09]
Williams-Herman 2010	2	179	7	364	0.8%	0.58 [0.12, 2.77]
Subtotal (95% CI)		**2167**		**2214**	**8.5%**	**0.44 [0.27, 0.72]**
Total events	22		55			
Heterogeneity: Chi² = 2.96, df = 6 (P = 0.81); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.26 (P = 0.001)						
1.2.3 gastrointestinal AEs						
Aschner 2010	61	528	108	522	17.9%	0.56 [0.42, 0.75]
Bosi 2009	49	297	73	292	12.1%	0.66 [0.48, 0.91]
Haak 2012	17	142	37	291	4.0%	0.94 [0.55, 1.61]
Pfützner 2011	56	335	76	328	12.6%	0.72 [0.53, 0.98]
Schweizer 2007	113	519	110	252	24.4%	0.50 [0.40, 0.62]
Schweizer 2009	25	167	41	165	6.8%	0.60 [0.38, 0.94]
Williams-Herman 2010	37	179	98	364	10.6%	0.77 [0.55, 1.07]
Subtotal (95% CI)		**2167**		**2214**	**88.3%**	**0.63 [0.55, 0.70]**
Total events	358		543			
Heterogeneity: Chi² = 9.46, df = 6 (P = 0.15); I² = 37%						
Test for overall effect: Z = 7.72 (P < 0.00001)						
Total (95% CI)		**6359**		**6351**	**100.0%**	**0.60 [0.54, 0.67]**
Total events	386		616			
Heterogeneity: Chi² = 16.53, df = 19 (P = 0.62); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 8.66 (P < 0.00001)						
Test for subgroup differences: Chi² = 3.29, df = 2 (P = 0.19), I² = 39.1%						

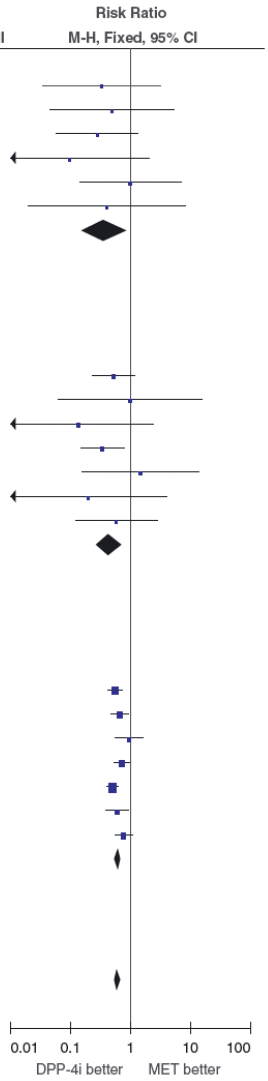


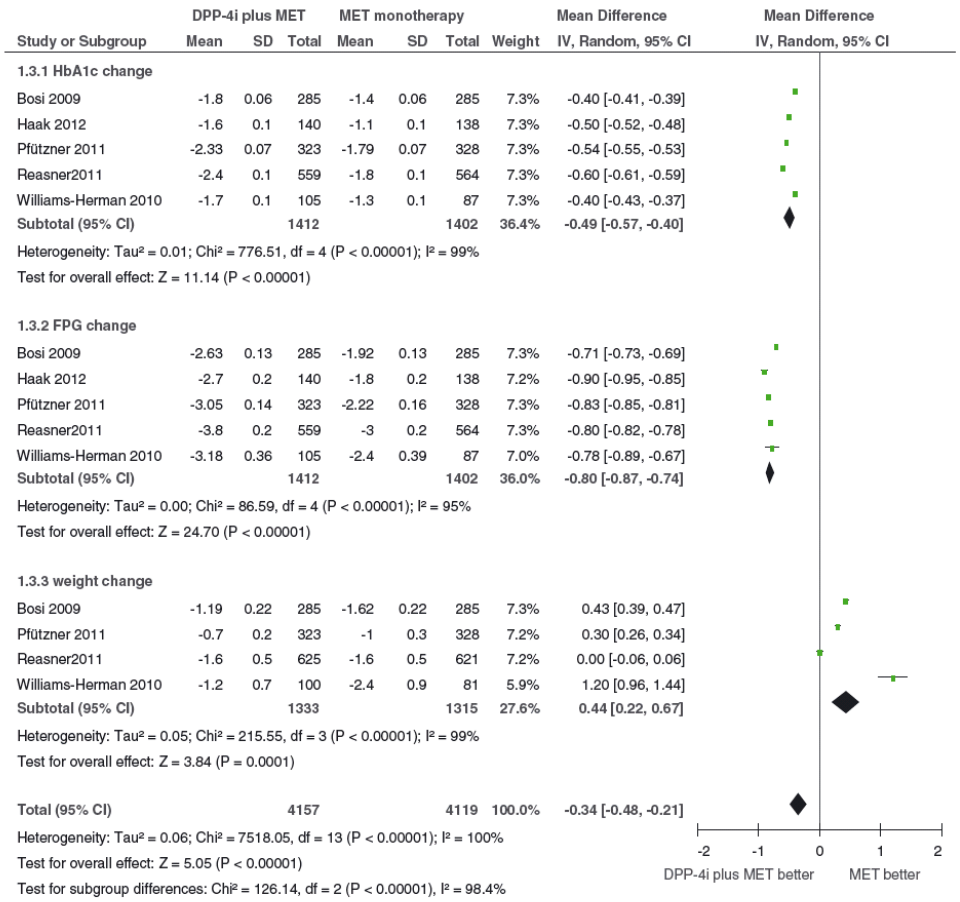
Figure 3. Meta-analysis of safety between DPP-4 inhibitors monotherapy and metformin monotherapy.

<u>DPP-4 inhibitors plus metformin vs. metformin monotherapy</u>

HbA1c: higher reduction in HbA1c level [MD=−0.49, 95% CI (−0.57, −0.40), p<0.00001]

FPG: higher reduction in FPG level [MD=−0.80, 95% CI (−0.87, −0.74), p<0.00001]

Weight: lower weight loss [MD=0.44, 95% CI (0.22, 0.67), p=0.0001]



Study or Subgroup	DPP-4i plus MET Mean	SD	Total	MET monotherapy Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.3.1 HbA1c change								
Bosi 2009	-1.8	0.06	285	-1.4	0.06	285	7.3%	-0.40 [-0.41, -0.39]
Haak 2012	-1.6	0.1	140	-1.1	0.1	138	7.3%	-0.50 [-0.52, -0.48]
Pfützner 2011	-2.33	0.07	323	-1.79	0.07	328	7.3%	-0.54 [-0.55, -0.53]
Reasner2011	-2.4	0.1	559	-1.8	0.1	564	7.3%	-0.60 [-0.61, -0.59]
Williams-Herman 2010	-1.7	0.1	105	-1.3	0.1	87	7.3%	-0.40 [-0.43, -0.37]
Subtotal (95% CI)			1412			1402	36.4%	**-0.49 [-0.57, -0.40]**
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 776.51, df = 4 (P < 0.00001); I² = 99%								
Test for overall effect: Z = 11.14 (P < 0.00001)								
1.3.2 FPG change								
Bosi 2009	-2.63	0.13	285	-1.92	0.13	285	7.3%	-0.71 [-0.73, -0.69]
Haak 2012	-2.7	0.2	140	-1.8	0.2	138	7.2%	-0.90 [-0.95, -0.85]
Pfützner 2011	-3.05	0.14	323	-2.22	0.16	328	7.3%	-0.83 [-0.85, -0.81]
Reasner2011	-3.8	0.2	559	-3	0.2	564	7.3%	-0.80 [-0.82, -0.78]
Williams-Herman 2010	-3.18	0.36	105	-2.4	0.39	87	7.0%	-0.78 [-0.89, -0.67]
Subtotal (95% CI)			1412			1402	36.0%	**-0.80 [-0.87, -0.74]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 86.59, df = 4 (P < 0.00001); I² = 95%								
Test for overall effect: Z = 24.70 (P < 0.00001)								
1.3.3 weight change								
Bosi 2009	-1.19	0.22	285	-1.62	0.22	285	7.3%	0.43 [0.39, 0.47]
Pfützner 2011	-0.7	0.2	323	-1	0.3	328	7.2%	0.30 [0.26, 0.34]
Reasner2011	-1.6	0.5	625	-1.6	0.5	621	7.2%	0.00 [-0.06, 0.06]
Williams-Herman 2010	-1.2	0.7	100	-2.4	0.9	81	5.9%	1.20 [0.96, 1.44]
Subtotal (95% CI)			1333			1315	27.6%	**0.44 [0.22, 0.67]**
Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 215.55, df = 3 (P < 0.00001); I² = 99%								
Test for overall effect: Z = 3.84 (P = 0.0001)								
Total (95% CI)			4157			4119	100.0%	**-0.34 [-0.48, -0.21]**
Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 7518.05, df = 13 (P < 0.00001); I² = 100%								
Test for overall effect: Z = 5.05 (P < 0.00001)								
Test for subgroup differences: Chi² = 126.14, df = 2 (P < 0.00001), I² = 98.4%								

Figure 4. Meta-analysis of efficacy between DPP-4 inhibitors plus metformin as initial combination therapy and metformin monotherapy.

Anmerkungen/Fazit der Autoren

This meta-analysis compared DPP-4 inhibitors monotherapy with metformin monotherapy in T2DM, and the results showed that metformin monotherapy produced slightly, but significantly greater reduction in HbA1c, FPG and body weight than DPP-4 inhibitors monotherapy. However, DPP- 4 inhibitors monotherapy showed lower risk of adverse CV events, hypoglycaemia and gastrointestinal AEs compared with metformin monotherapy.

Anmerkung FB-Med:

Sehr unterschiedliche Follow-up Zeiten: zw. 18 und 104 Wochen, keine Langzeitfolgen

Zhuang, 2013 [112]

A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine

Fragestellung

This study estimated the effect and security of the two basal long-acting insulin analogs for T2DM by using meta-analysis.

Methodik

Population: Pat mit DM Typ 2

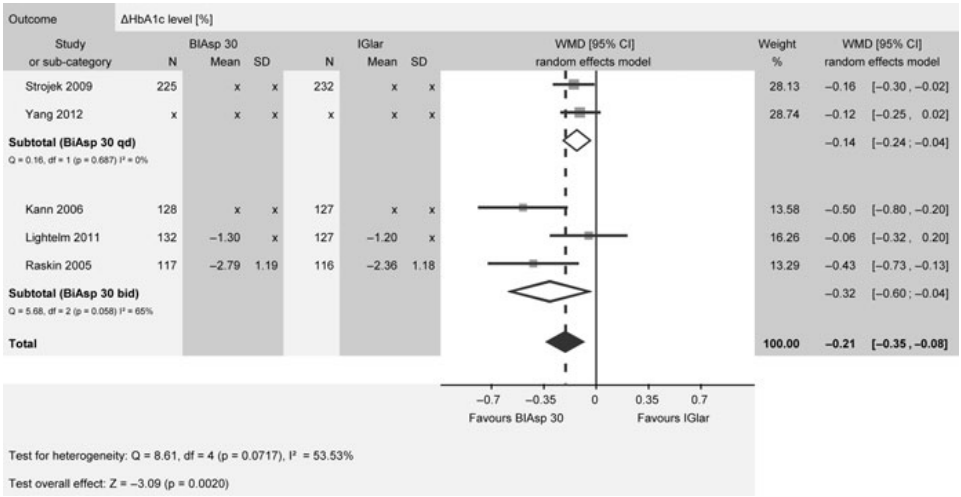
and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus	Intervention/ Komparator: insulin glargine and insulin detemir Endpunkt: HbA1C, FBG Studiendauer: >24 Wochen Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): k.A. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1.668) Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool
	Ergebnisdarstellung *Variety of HbA1c (3 trials)* OR and 95%CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowing diabetic glycated hemoglobin were 0.03 [95% CI -0.08, 0.15]; not statistically significant (p = 0.57). *Variety of Fasting Plasma Glucose (FPG) (3 trials)* The results combined for meta-analysis demonstrated OR and 95% CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowing diabetic fasting plasma glucose were 0.18 and [–-0.10,0.47], separately; no significantly statistical difference (p = 0.21).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Both insulin glargine and insulin detemir can effectively control T2DM patient's blood glucose. Their effectiveness and security are similar.
Rys, 2014 [95] **A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs** **in type 2 diabetes mellitus – a systematic review and** **meta-analysis**	**Fragestellung:** We performed a systematic review to compare glycaemic control and selected clinical outcomes in T2DM patients inadequately controlled with OADs whose treatment was intensified by adding biphasic insulin aspart (BIAsp 30) or insulin glargine (IGlar).
	Methodik: Population: patients with type 2 diabetes Intervention/Komparator: BIAsp 30 (qd or bid) versus IGlar, both administered with OADs (all types of OADs, administered either in monotherapy or combined treatment, were considered eligible) Endpunkt: glycemic control, Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): March 2013 Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 5 RCTs (n=1758) Qualität der Studien/Risk of bias: Jadad criteria
	Ergebnisdarstellung:

Studies were of low to moderate quality

<u>Glycemic control</u>

HbA1c:

- a difference in favour of BIAsp 30 [WMD = -0.21% (-0.35; -0.08)];
- substantial between-study heterogeneity (p = 0.072; I² = 54%):main sources of heterogeneity were difference between studies in the number of daily injections of BIAsp 30 and the imbalanced OAD treatment between groups in the study by Ligthelm et al.



Fasting plasma glucose

- No difference between both BIAsp 30 and IGlar groups

Meal prandial glucose

- significantly lower mean prandial glucose increment in the BIAsp 30 group compared with the IGlar group [WMD = -14.70 mg/dl (-20.09; -9.31)] with no statistically significant heterogeneity

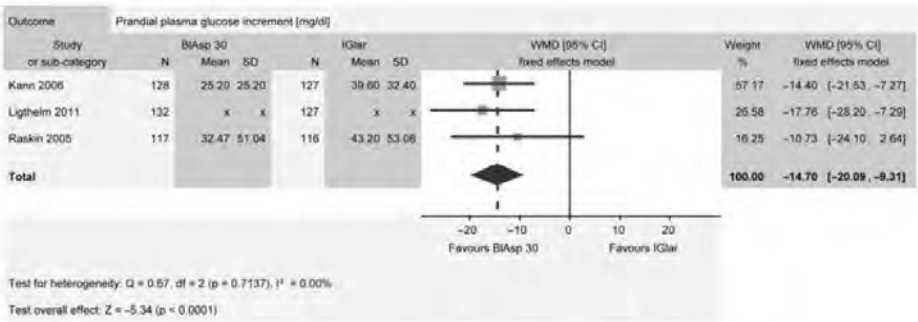


Figure 4 Weighted mean difference in mean prandial glucose increment between BIAsp 30 and IGlar

<u>Hypoglycemia</u>

- No significant difference between both treatments (2 studies), high degree of heterogeneity

<u>Weight gain</u>

	• larger weight gain after BIAsp 30 treatment [WMD = 1.78 kg (1.04; 2.52)] as compared with IGlar when admistered mit Metformin <u>Safety assessment</u> *Adverse events* • slightly greater proportion of patients experiencing at least one adverse event in the BIAsp 30 group compared with the IGlar group [60% vs. 53%; OR = 1.32 (1.02; 1.71)]. • No significant heterogeneity *Withdrawal* • No significant difference was found
	Anmerkungen/Fazit der Autoren: BIAsp 30 added to OAD therapy results in a better glycaemic control as compared with IGlar in T2DM patients. BIAsp 30 use is associated with slightly larger weight gain but no rise in risk of severe hypoglycaemic episodes. **Anmerkung FB-Med:** Stratifizierung nach Anzahl der Injektionen pro Tag und Ausschluss der Studie Ligthelm et al. zeigte ähnliche/vergleichbare (stat. sign.) Resultate zur glykämischer Kontrolle (HbA1c)
Simpson, 2015 [99] **Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and** **network meta-analysis**	**Fragestellung:** Since tissue selectivity and risk of hypoglycaemia diff er among sulfonylureas, we aimed to assess whether mortality and the risk of cardiovascular events also varies
	Methodik: Population: adults with type 2 diabetes Intervention/Komparator: comparison between two sulfonylurea Endpunkt: all-cause deaths, cardiovascularrelated deaths, or myocardial infarctions Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): inception to June 11, 2014 Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten:24 studies; [18 studies (n=167 327) all-cause mortality] Qualität der Studien/Risk of bias: 27-item Downs and Black49 checklist
	Ergebnisdarstellung: <u>Network-Metaanlysis</u> • 14 970 (9%) of 167 327 patients in 18 studies died: 841 (4%) of 19 334 gliclazide users, 5482 (11%) of 49 389 glimepiride users, 2106

(15%) of 14 464 glipizide users, 5296 (7%) of 77 169 glibenclamide users, 1066 (17%) of 6187 tolbutamide users, and 179 (23%) of 784 chlorpropamide users.

- Inconsistency was low for the network metaanalysis of all-cause mortality, and the relative risk of death compared with glibenclamide was:
  - 0.65 (95% credible interval 0.53–0.79) for gliclazide,
  - 0.83 (0.68–1.00) for glimepiride,
  - 0.98 (0.80–1.19) for glipizide,
  - 1.13 (0.90–1.42) for tolbutamide, and
  - 1.34 (0.98–1.86) for chlorpropamide.
- Similar associations were noted for cardiovascular-related mortality: the relative risk compared with glibenclamide was
  - 0·60 (95% credible interval 0·45–0·84) for gliclazide,
  - 0·79 (0·57–1·11) for glimepiride,
  - 1·01 (0·72–1·43) for glipizide,
  - 1·11 (0·79–1·55) for tolbutamide, and
  - 1·45 (0·88–2·44) for chlorpropamide.

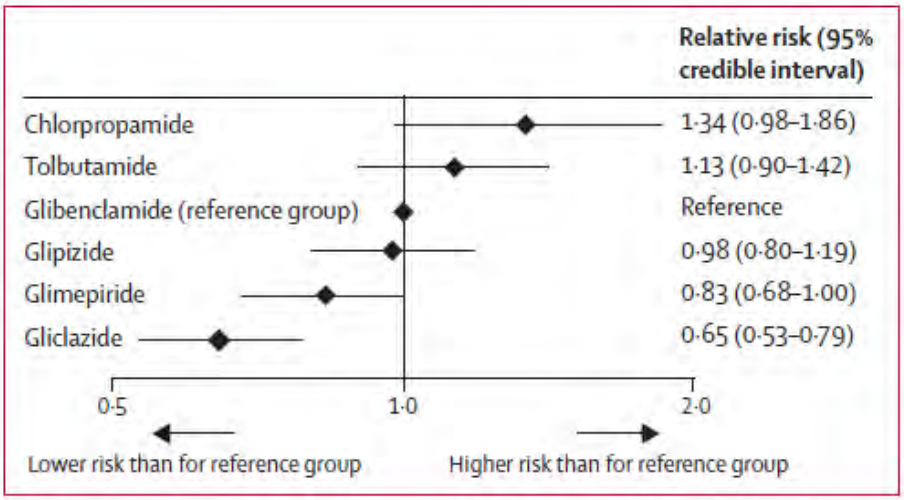


Figure 3: **Comparison of all-cause mortality between sulfonylureas using direct and indirect evidence**

Data are pooled relative risks and 95% credible intervals calculated by network meta-analysis of direct and indirect evidence from 18 studies.[3,34-37,39,50,51,53,58,61-68]

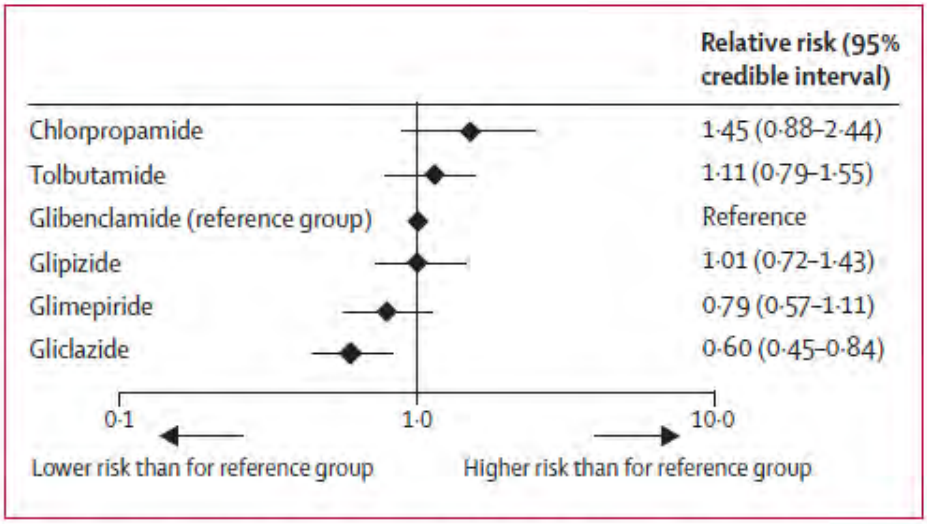
<table>
<tr>
<td></td>
<td>


Figure 4: Comparison of cardiovascular-related mortality between sulfonylureas using direct and indirect evidence
Data are pooled relative risks and 95% credible intervals calculated by network meta-analysis of direct and indirect evidence from 13 studies.[33,34,36,37,39,52,58,61,63,64,66-68]
</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>
Anmerkungen/Fazit der Autoren:

Gliclazide and glimepiride were associated with a lower risk of all-cause and cardiovascular-related mortality compared with glibenclamide. Clinicians should consider possible diff erences in risk of mortality when selecting a sulfonylurea
</td>
</tr>
<tr>
<td rowspan="3">Monami, 2014[82]

A meta-analysis of the hypoglycaemic risk in randomized controlled trials with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes</td>
<td>
Fragestellung:

To assess hypoglycaemic risk with sulphonylureas in comparison with other drugs in randomized controlled trials.
</td>
</tr>
<tr>
<td>
Methodik:

Population: patients with type 2 diabetes

Intervention/Komparator: sulphonylureas with placebo or active drugs (oral hypoglycaemic agents, GLP- 1 receptor agonists, and/or insulin)

Endpunkt: one episode of overall or severe hypoglycaemia

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 30 November 2013

Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 91 trials

Qualität der Studien/Risk of bias: using some of the parameters proposed by Jadad
</td>
</tr>
<tr>
<td>
Ergebnisdarstellung:

<u>Severe hypoglycemia:</u>

• 69 trials reporting information on severe hypoglycaemia, 24 trials reported at least one event. I² was 20.0 (p=0.19)
• The overall risk of severe hypoglycaemia was increased more than
</td>
</tr>
</table>

threefold with sulphonylureas than with comparators.

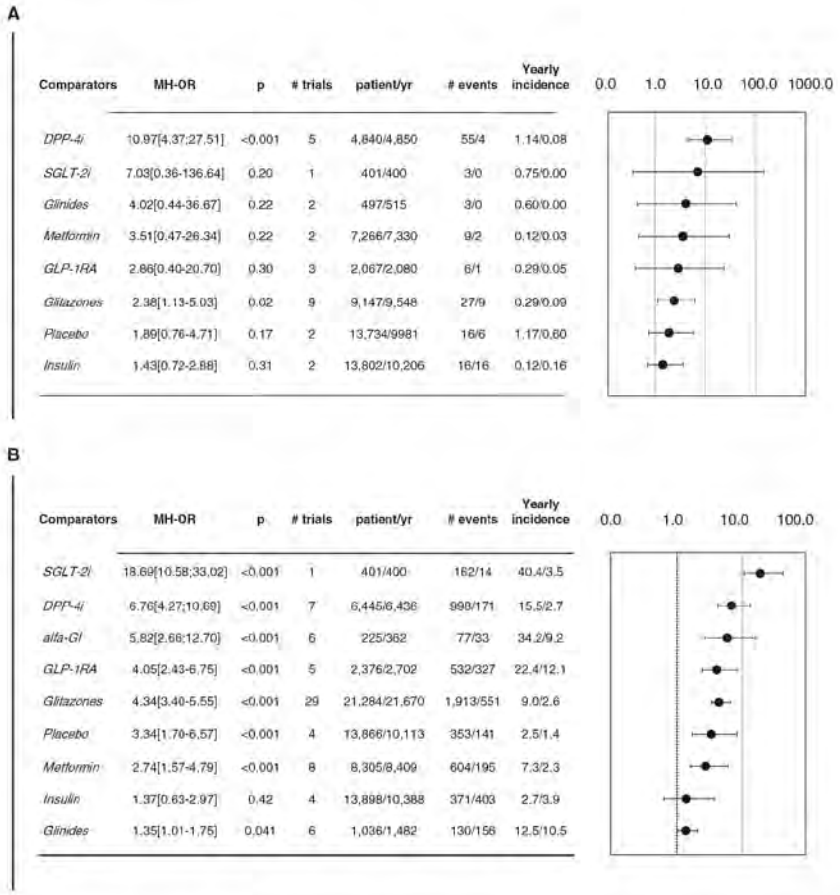


Figure 3. Mantel–Haenszel odds ratio (MH-OR) with 95% Confidence Interval (LL, Lower Limit, UL, Upper Limit) for severe (Panel A) and any (Panel B) hypoglycaemia in comparison with other classes of hypoglycaemic agents or placebo.

<u>Any hypoglycemia</u>

- 70 trials, 5 of which reported 0 events: I^2=0.0 (p=0.98)
- The overall risk (MH-OR) of hypoglycaemia with sulphonylureas versus comparators was 3.69 [3.47–3.93] (p<0.001).
- The increase in risk was statistically significant in comparisons with placebo/no therapy and any active drug, including glinides, with the only exception of insulin.

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

In conclusion, hypoglycaemia, including severe hypoglycaemia, is frequent in patients treated with sulphonylureas, particularly when baseline HbA1c levels are lower and BMI levels higher. Further studies are needed to characterize predictors for the identification of patients at higher risk

Anmerkung FB-Med:

The definition of hypoglycaemia differed across trials.

Monami, 2013 [83]	**Fragestellung:**

Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials	To collect all available data on cardiovascular safety of sulfonylurea
	Methodik: Population: patients with type 2 diabetes Intervention/Komparator: sulfonylureas with placebo or active drugs (oral gypoglycaemic agents, GLP-1 receptor agonists and/or insulin) Endpunkt: Major cardiovascular events (MACE) and mortality Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 31 October 2012 Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 116 trials Qualität der Studien/Risk of bias: some of the parameters proposed by Jadad
	Ergebnisdarstellung: • limitations in trial quality and under-reporting of information on cardiovascular events and mortality <u>MACE (Major cardiovascular events)</u> • 62 trials, 32 detected no events, analysis based on 30 trials: The use of sulfonylureas was not associated with any significant difference in the incidence of MACE with respect to comparators I^2 was 49.3 (p=0.002). <u>MI (Myocardial infarction)</u> • 57 trials of whicht 34 detected no events; based on 23 trials: use of sulfonylureas was not associated with any significant difference in the incidence of MI with respect to comparators <u>Stroke:</u> • 16 trials reporting at least one stroke: a significantly higher risk was observed in association with sulfonylureas (MH-OR: 1.28 [1.03–1.60], p=0.026) • increase in risk reached statistical significance in direct comparisons with DPP4 inhibitors (MH-OR: 4.51 [1.60–12.66], p=0.004) and in trials with glimepiride (MH-OR: 4.22 [1.65–10.79], p=0.003) <u>All-cause and cardiovascular mortality:</u> • 88 trials, 37 of which reported at least one death: significant increase in mortality was observed with sulfonylureas (MHOR: 1.22 [1.01–1.49], p=0.047 versus placebo • No significant association with all-cause or cardiovascular mortality was observed for trials with different comparators, or for individual sulfonylureas <u>Severe Hypoglycaemia</u> • In trials reporting at least one event, sulfonylureas were associated with a significantly increased risk of severe hypoglycaemia in comparison with metformins (N=2 trials; MH-OR: 14.72 [2.81–77.30], p=0.001)

	All-cause death			Cardiovascular death		
	No. of trials	MH-OR [95%, CI]	p	No. of trials	MH-OR [95%, CI]	p
Sulfonylureas versus						
Glinides	2	0.79 [0.14–4.61]	0.80	—	—	—
Rosiglitazone	5	1.05 [0.80–1.38]	0.73	3	0.84 [0.26–2.76]	0.78
GLP-1 RA	3	1.09 [0.37–3.25]	0.88	—	—	—
Placebo/None	3	1.21 [0.38–3.82]	0.75	3	1.55[0.17–13.64]	0.69
Metformin	4	1.29 [0.80–2.13]	0.32	—	—	—
Pioglitazone	8	1.40 [0.68–2.87]	0.36	5	1.54[0.64–3.68]	0.21
DPP-4i	7	1.40 [0.74–2.65]	0.29	5	1.50[0.49–4.52]	0.47
Phenformin	2	1.73 [0.25–11.91]	0.58	—	—	—
Insulin	5	1.80 [0.45–7.26]	0.41	5	1.73[0.38–7.88]	0.48
Type of sulfonylurea						
Glimepiride	8	0.81 [0.42–1.56]	0.53	3	2.91 [0.68–12.39]	0.15
Glibenclamide	14	0.96 [0.79–1.17]	0.68	5	4.76 [0.84–27.09]	0.08
Chlorpropamide	2	1.09 [0.88–1.36]	0.42	—	—	—
Gliclazide	5	1.41 [0.9–2.85]	0.34	—	—	—
Glipizide	5	1.81 [0.78–4.17]	0.16	3	1.34 [0.27–6.67]	0.72

MH-OR, Mantel-Haenszel odds ratio with 95% confidence intervals; "—", less than two trials reporting events (or no events) allowing no formal meta-analysis; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonists; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

In type 2 diabetes, the use of sulfonylureas is associated with increased mortality and a higher risk of stroke, whereas the overall incidence of MACE appears to be unaffected. Significant differences in cardiovascular risk could be present in direct comparisons with specific classes of glucose-lowering agents, such as DPP4 inhibitors, but this hypothesis needs to be confirmed in long-term cardiovascular outcomes trials.

Monami, 2013

[84]

Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials

Fragestellung:

The aim of the present meta-analysis is the assessment of the overall efficacy and safety profile of sodium glucose co-transport-2 (SGLT-2) inhibitors

Methodik:

Population: patients with type 2 diabetes

Intervention/Komparator: comparing a SGLT-2 inhibitor with a non-SGLT-2 inhibitor agent

Endpunkt:

- HbA1c at 12, 24 and 52 weeks
- Hypoglycaemia
- genital and urinary infections

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): until 21 May 2013

Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 25 RCTs (n=11,152)
Qualität der Studien/Risk of bias: some of the parameters proposed by Jadad

Ergebnisdarstellung:

<u>HbA1c</u>

Table 4. Differences in means in HbA1c between sodium glucose co-transport-2 inhibitors and active comparators at 12 and 24 weeks in trials included in the meta-analysis.

	Sodium glucose co-transport-2 inhibitorsversus		
HbA1c (%)	Glipizide	Metformin	Sitagliptin
N arms	(1)	(5)	(2)
12 weeks	0.3 [0.2; 0.4]*	0.0 [−0.1; −0.1]	0.0 [−0.3; 0.3]
N arms	(1)	(5)	(1)
24 weeks	0.3 [0.2; 0.5]*	0.1 [−0.1; 0.2]	−0.2 [−0.4; −0.1]*

*$p < 0.05$; **$p < 0.001$.

Weight change/BMI

- head-to-head comparison with sitagliptin, canagliflozin was associated with a significantly lower BMI at 12 weeks (−1.0 [−2.0; 0.0] kg/m2, p=0.049), 24weeks (−1.2 [−2.2; −0.2] kg/m2, p=0.02) and 52weeks (−1.0 [−2.0; 0.0] kg/m2, p=0.42).

Metabolic paramters:

- SGLT-2 inhibitors reduced FPG not only in placebo-controlled trials, but also in direct comparisons with metformin and sitagliptin (−0.5 [−0.9; −0.1] and−0.8 [−1.3;−0.2] mmol/l, respectively)
- SGLT-2 inhibitors determined a modest but statistically significant increase in HDL cholesterol

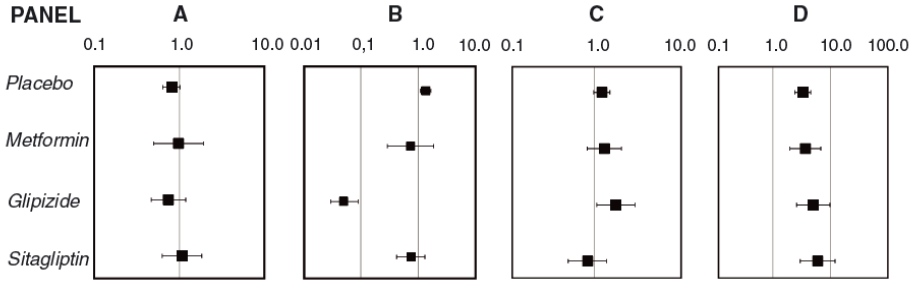
Table 5. Differences in means in fasting plasma glucose, lipid profile, creatinine, hematocrit and blood pressure at the endpoint, between sodium glucose co-transport-2 and active comparators/placebo in trials included in the meta-analysis.

	Sodium glucose co-transport-2 inhibitors versus	
Differences in means	All comparators	Only placebo
Fasting plasma glucose (mmol/l)	−1.0 [−0.9; −1.2]**	−1.2 [−1.0; −1.4]**
Total cholesterol (mmol/l)	0.1 [−0.1; 0.2]	0.0 [−0.1; 0.1]
HDL cholesterol (mmol/l)	0.1 [0.0;0.1]*	0.0 [−0.1; 0.1]
LDL cholesterol (mmol/l)	0.1 [−0.1; 0.2]	0.0 [−0.1; 0.1]
Triglycerides (mmol/l)	−0.1 [−0.3; 0.0]	−0.1 [−0.3; 0.1]
Creatinine (µmol/l)	—	−0.7 [−1.7; 0.3]
Hematocrit (%)	—	1.4 [0.2; 2.7]*
Systolic blood pressure (mmHg)	—	−1.2 [−1.4; −1.0]**
Diastolic blood pressure (mmHg)	—	−1.9 [−2.6; −1.1]**

HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.
*$p < 0.05$; **$p < 0.001$.

Adverse events:

- significantly lower risk was found in comparison of SGLT-2 inhibitors with sulphonylurea (1 RCT)
- incidence genital infections was significantly increased with SGLT-2 inhibitors (s3.90 [3.00–5.07], p<0.001).



	Serious adverse events			Total hypoglycaemia			Urinary infections			Genital infections		
	Trials	MH-OR, 95% CI	p	N trials	MH-OR, 95% CI	p	N trials	MH-OR, 95% CI	p	N trials	MH-OR, 95% CI	p
Placebo	22	0,81[0.64;1.01]	0.057	20	1,34[1.09;1.65]	<0.001	21	1.23[0.99;1.52]	0.054	21	3.32[2.40;4.59]	<0.001
Metformin	5	0,97[0.50;1.89]	0.93	3	0,73[0.29;1.84]	0.50	5	1.31[0.83;2.07]	0.25	5	3.68[1.98;6.82]	<0.001
Glipizide	1	0.74[0.47;1.18]	0.20	1	0.05[0.03;0.09]	<0.001	1	1.78[1.07;2.96]	0.025	1	5.07[2.60;9.88]	<0.001
Sitagliptin	3	1.07[0.63;1.81]	0.81	2	0.74[0.42;1.30]	0.29	3	0.84[0.50;1.39]	0.29	3	6.04[3.01;12.11]	<0.001

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

SGLT-2 inhibitors are effective in the treatment of type 2 diabetes, providing additional benefits, such as weight loss, reduction of blood pressure and increase in high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol. Apart from genital and urinary infections, rather frequent but usually mild, SGLT-2 inhibitors appear to be well tolerated

Liakos, 2014 [80]

Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung:

To assess the efficacy and safety of the novel sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor empagliflozin compared with placebo or other antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes

Methodik:

Population: adults with type 2 diabetes

Intervention/Komparator: empagliflozin versus placebo or any other antidiabetic medication

Endpunkte:

- primary outcome: absolute change in HbA1c (%) (glycemic efficacy)
- Secondary efficacy outcomes:
  - change in body weight (kg),
  - change in systolic and diastolic blood pressure (mm Hg) and
  - patients achieving the HbA1c target of <7%.
- Safety outcomes included:
  - patients experiencing at least one episode of hypoglycaemia or a major hypoglycaemic event
  - change in estimated glomerular filtration rate (eGFR, ml/min/1.73m2),
  - incidence of urinary and genital tract infections, and
  - incidence of adverse events related to volume depletion, based on definition utilized in individual studies.

	• Additional outcomes:
	  o all-cause mortality
	  o Scardiovascular outcomes
	
	Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): from inception to December 19, 2013
	
	Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 10 studies (n=6203)
	
	Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool

	Ergebnisdarstellung: • 8 studies high risk of bias due to imputation method for HbA1c (potential bias favouring the study drug), two trials low risk of bias. <u>HbA1c</u> • Empagliflozin had glycaemic efficacy similar to other antidiabetic agents (metformin and sitagliptin), both at the 10-mg and the 25-mg dosing regimens (WMD 0.04%; 95% CI –0.07 to 0.16%; I2 =0% and –0.11%; 95% CI –0.25 to 0.03%; I2 =25% respectively) <u>Body weight change</u> • Empagliflozin (3 studies) associated with significant weight loss when compared with other antidiabetic medications (WMD –2.15 kg; 95% CI –3.03 to –1.27 kg; I2 =56% for the 10-mg dose, and –2.56 kg; 95% CI –3.57 to –1.55 kg; I2 =66% for the 25-mg dose) <u>Blood pressure</u> • Empagliflozin associated with significant diastolic and systolic blood pressure reduction when compared with other antidiabetic medications <u>Urinary tract infection (UTI)</u> • Empagliflozin associated with significant higher risk of UTI when compared with other antidiabetic medications

Outcome	Comparator	Empagliflozin 10 mg: Number of studies	Empagliflozin 10 mg: Effect estimate (95% CI); I^2 *	Empagliflozin 25 mg: Number of studies	Empagliflozin 25 mg: Effect estimate (95% CI); I^2 *
Systolic blood pressure (mm Hg)	Placebo	9	−3.49 (−4.32 to −2.67); 0%	9	−4.19 (−5.17 to −3.20); 32%
	Active agent	3	−3.53 (−5.37 to −1.69); 0%	3	−4.24 (−6.08 to −2.41); 0%
Diastolic blood pressure (mm Hg)	Placebo	6	−1.28 (−2.04 to −0.51); 41%	6	−1.88 (−2.71 to −1.04); 56%
	Active agent	3	−1.66 (−2.75 to −0.57); 0%	3	−2.54 (−3.63 to −1.45); 0%
Estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m^2)	Placebo	5	−0.09 (−1.14 to 0.96); 0%	5	−0.84 (−2.29 to 0.62); 59%
Patients achieving haemoglobin A1c <7%	Placebo	7	3.83 (2.98 to 4.90); 0%	7	4.40 (3.17 to 6.12); 47%
	Active agent	3	0.86 (0.63 to 1.18); 0%	3	1.26 (0.93 to 1.71); 0%
Incidence of urinary tract infections	Placebo	10	1.20 (0.92 to 1.57); 0%	10	1.03 (0.81 to 1.32); 0%
	Active agent	3	1.04 (0.58 to 1.86); 0%	3	1.14 (0.64 to 2.03); 0%
Incidence of genital tract infections	Placebo	9	4.39 (2.10 to 9.19); 20%	10	3.31 (1.55 to 7.09); 37%
	Active agent	3	3.34 (1.03 to 10.76); 0%	3	4.17 (1.32 to 13.15); 0%
Incidence of volume depletion	Placebo	3	0.98 (0.20 to 4.91); 0%	3	1.01 (0.42 to 2.43); 0%

CI, confidence interval.

*For systolic and diastolic blood pressure and estimated glomerular filtration rate the effect estimate is weighted mean difference from inverse-variance random-effects meta-analysis. For the remaining outcomes the effect estimate is odds ratio from Mantel–Haenszel random-effects meta-analysis.

- No data available on mortality and cardiovascular outcomes

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

Empagliflozin effectively lowers blood glucose and provides additional clinical benefits including body weight and blood pressure reduction.

Anmerkung FB-Med:

Keine Sensititvitätsanalyse mit Studien guter Qualität. Überschätzung der Wirksamkeit durch Verzerrung durch Imputation von HbA1c-werten in 8 von 10 Studien.

Landmann, 2014 [79]

Safety and Efficacy of Gliclazide as Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials

Fragestellung:

to assess in a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials the safety and efficacy of gliclazide compared to other oral glucose-lowering agents

Methodik:

Population: patients with type 2 diabetes

Intervention/Komparator: gliclazide with other oral blood glucose lowering drugs

Endpunkt: HbA1c change, incidence of severe hypoglycemia, weight change, cardiovascular events, mortality

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 31 October 2009

Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 19 RCTs (n=3,083)

Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool

Ergebnisdarstellung:

- There was a considerable amount of heterogeneity between and bias in studies

<u>HbA1c:</u>

- Compared to other glucose lowering agents except metformin, gliclazide was slightly more effective (20.13% (95%CI: 20.25, 20.02, I2=55%)).

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Collier 1989	-4.7	3.7	12	-4.7	3.7	12	0.1%	0.00 [-2.96, 2.96]
Jerums 1987	0.5	1.26	9	-0.6	2.1	8	0.4%	1.10 [-0.57, 2.77]
Salman 2001	-2.2	3.2	30	-1.8	2.56	27	0.5%	-0.40 [-1.90, 1.10]
Tessier 1999	-1	2.02	18	-1	2.02	18	0.7%	0.00 [-1.32, 1.32]
Noury 1991	-0.77	1.62	27	-1.29	2.87	30	0.8%	0.52 [-0.68, 1.72]
Guvener 1999	-1.12	1.64	18	-1.19	1.86	20	0.9%	0.07 [-1.04, 1.18]
Tessier 1994	-0.4	0.77	9	-1.5	1.46	10	1.1%	1.10 [0.06, 2.14]
Furlong 2003	-1	1.75	39	-0.9	1.93	41	1.7%	-0.10 [-0.91, 0.71]
Perriello 2006	-0.79	2.44	135	-0.79	2.4	140	3.1%	0.00 [-0.57, 0.57]
Harrower 1985	-3.77	1.01	22	-2.8	0.9	23	3.2%	-0.97 [-1.53, -0.41]
Kardas 2005	-0.5	1.3	49	0.4	1.2	48	3.8%	-0.90 [-1.40, -0.40]
Lawrence 2004	-1.21	0.82	20	-0.81	0.63	20	4.4%	-0.40 [-0.85, 0.05]
Mettews 2005	-1.01	1.54	313	-0.99	1.54	317	9.3%	-0.02 [-0.26, 0.22]
Ristic 2006	-0.57	0.9	118	-0.41	0.87	129	9.9%	-0.16 [-0.38, 0.06]
Foley 2009	-0.71	1.62	533	-0.51	1.62	530	10.9%	-0.20 [-0.39, -0.01]
NCT01022762 2003	-0.871	0.96	218	-0.857	0.96	217	11.4%	-0.01 [-0.19, 0.17]
Charbonnel 2004	-1.4	1.53	635	-1.4	1.53	635	11.9%	0.00 [-0.17, 0.17]
Schernthamer 2004	-1.1	1.1	388	-1	1.1	427	12.6%	-0.10 [-0.25, 0.05]
Filozof 2009	-0.83	1.11	490	-0.8	1.12	503	13.0%	-0.03 [-0.17, 0.11]
Total (95% CI)			**3083**			**3155**	**100.0%**	**-0.12 [-0.23, -0.01]**

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.02$; $Chi^2 = 34.30$, df = 18 (P = 0.01); $I^2 = 48\%$
Test for overall effect: Z = 2.16 (P = 0.03)

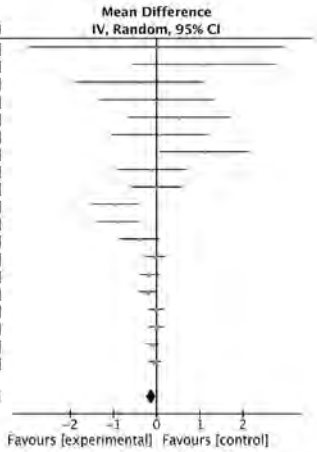


Figure 2. Forest plot of the main effect outcome. The main effect outcome HbA1c; gliclazide versus other glucose lowering agents. Metf = metformin, SU is sulphonylurea, Pio is pioglitazone.
doi:10.1371/journal.pone.0082880.g002

<u>Hypoglycemic events:</u>

- One out of 2,387 gliclazide users experienced a severe hypoglycemic event, whilst also using insulin. There were 25 confirmed non-severe hypoglycemic events (2.2%) in 1,152 gliclazide users and 22 events (1.8%) in 1,163 patients in the comparator group (risk ratio 1.09 (95% CI: 0.20, 5.78, I2 77%)).

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

The methodological quality of randomized trials comparing gliclazide to other oral glucose lowering agents was poor and effect estimates on weight were limited by publication bias. The number of severe hypoglycemic episodes was extremely low, and gliclazide appears at least equally effective compared to other glucose lowering agents. None of the trials were designed for evaluating cardiovascular outcomes, which warrants attention in future randomized trials

Kaercher, 2013

[77]
Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung:

to assess the effect of short-term intensive insulin therapy on the pathophysiological defects underlying type 2 diabetes mellitus

Methodik:

Population: adults aged 18 years or older with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus

Intervention/Komparator: shortterm intensive insulin therapy (before and after treatment)

Endpunkt: β-cell function (assessed by Homeostasis Model Assessment of β-cell function [HOMA-B]) or insulin resistance (assessed by Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance [HOMA-IR])

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1950 and Nov 19, 2012

Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 7 studies (n=839)

Qualität der Studien/Risk of bias: selection bias, description of losses or exclusions, and assessment of efficacy

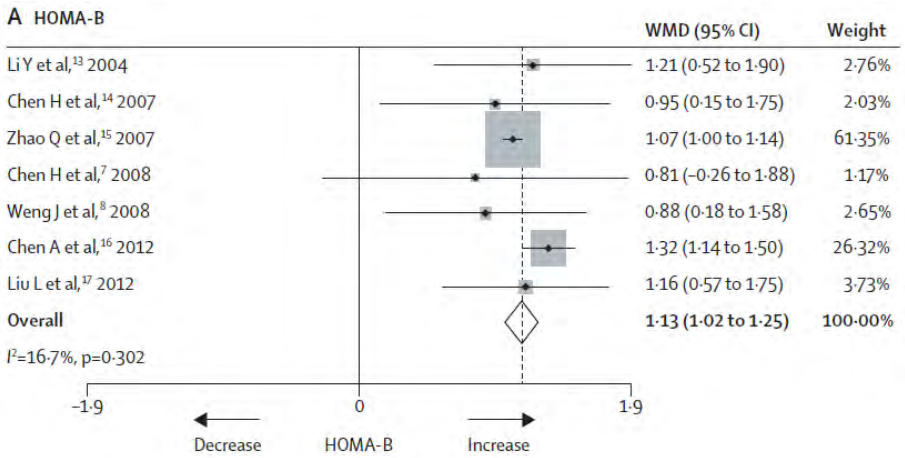
Ergebnisdarstellung:

	Selection bias	Insulin therapy efficacy assessed	Stopped early	Dropout rate (%)	Outcome assessment accurate
Li Y et al[13]	No	Yes	No	10·3%	Yes
Chen H et al[14]	No	Yes	No	NR	Yes
Zhao Q et al[15]	No	Yes	No	NR	Yes
Chen H et al[7]	No	Yes	No	12·0%	Yes
Weng J et al[8]	No	Yes	No	5·3%	Yes
Chen A et al[16]	No	Yes	No	21·3%	Yes
Liu L et al[17]	No	Yes	No	NR	Yes

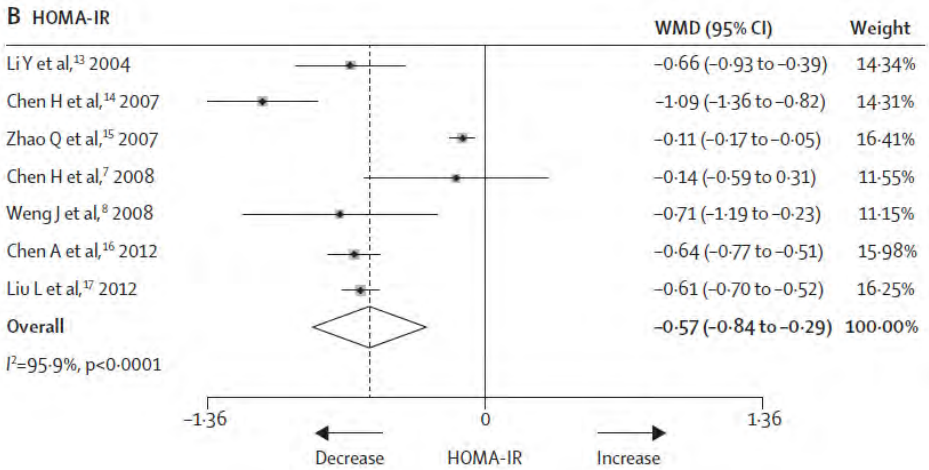
NR=not reported.

Table 2: Assessment of studies for risk of bias

- post-intensive insulin therapy increase in Homeostasis Model Assessment of β-cell function as compared with baseline (1. 13, 95% CI 1. 02 to 1. 25)



- a decrease in Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (–0.57, –0. 84 to –0. 29). In the four studies that assessed glycaemic remission (n=559 participants)



- the proportion of participants in drug-free remission was about 66. 2% (292 of 441 patients) after 3 months of follow-up, about 58. 9% (222 of 377 patients) after 6 months, about 46. 3% (229 of 495 patients) after 12 months, and about 42. 1% (53 of 126 patients) after 24 months. Patients who achieved remission had higher body-mass index than those who did not achieve remission (1. 06 kg/m2, 95% CI 0. 55 to 1. 58) and lower fasting plasma glucose (–0. 59 mmol/L, 95% CI –1. 11 to –0 · 07) at baseline.

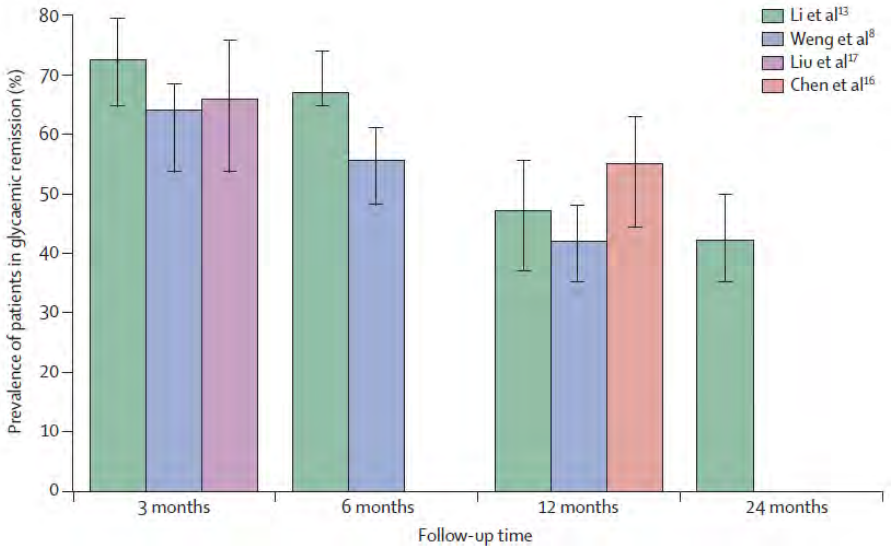
	
	Anmerkungen/Fazit der Autoren: Short-term intensive insulin therapy can improve the underlying pathophysiology in early type 2 diabetes mellitus, and thus might provide a treatment strategy for modifying the natural history of diabetes.
Hou, 2015 [50] **Efficacy and safety of sitagliptin compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes showing inadequately controlled glycosylated hemoglobin with metformin monotherapy: A meta-analysis**	**Fragestellung:** a meta-analysis was conducted of the outcomes of all published RCTs comparing sitagliptin with sulfonylureas in the treatment of type 2 diabetes mellitus
	Methodik: Population: inclusion of patients with type 2 diabetes who had not been achieving their glycemic targets with metformin monotherapy; Intervention/Komparator: combined metformin and sitagliptin therapy with combined metformin and sulfonylurea therapy in the treatment groups Endpunkt: HbA1c Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): January 2000 and December 2012 Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 6 RCTs (n=3,585) Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool
	Ergebnisdarstellung: • Moderate to high quality studies included in meta-analysis

Table II. Results of quality assessment of six randomized controlled trials.

First author, year (ref)	Allocation concealment	Blinding	Randomization	Percentage that completed the trial	Intention-to-treat analysis	Free of selective reporting	Groups comparable at baseline
Nauck, 2007 (16)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	68	Yes	Yes	Yes
Arechavaleta, 2011 (14)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	90	Yes	Yes	Yes
Srivastava, 2012 (18)	Unclear	Unclear	Computer-generated random number	100	No	Yes	Yes
Seck, 2010 (17)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	43	Yes	Yes	Yes
Li, 2012 (20)	Unclear	Unclear	Random number table	100	No	Yes	Yes
Koren, 2012 (19)	No	Open-label crossover trial	Recruitment order	85	Yes	Yes	Yes

HbA1c

- No significant difference between the metformin plus sitagliptin and the metformin plus sulfonylurea groups

Body weight:

- metformin plus sitagliptin group was found to experience a significantly greater loss in body weight compared with the metformin plus sulfonylurea group (WMD=-1.82; 95% CI, -1.91 to -1.73; P<0.00001).

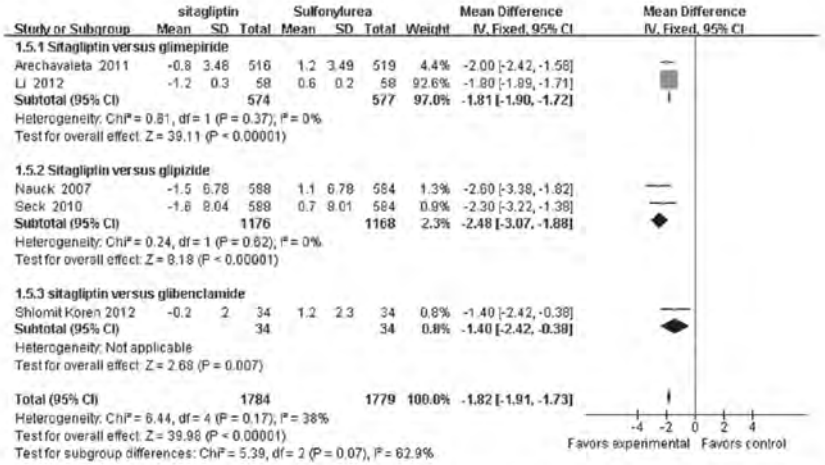


Figure 4. Comparison of changes in body weight between the metformin plus sitagliptin and the metformin plus sulfonylurea groups. SD, standard deviation; CI, confidence interval.

Hypoglycemic events

- metformin plus sitagliptin group was found to experience significantly fewer hypoglycemic events compared with the metformin plus sulfonylurea group (RR=0.20; 95% CI, 0.13-0.30; P<0.00001)

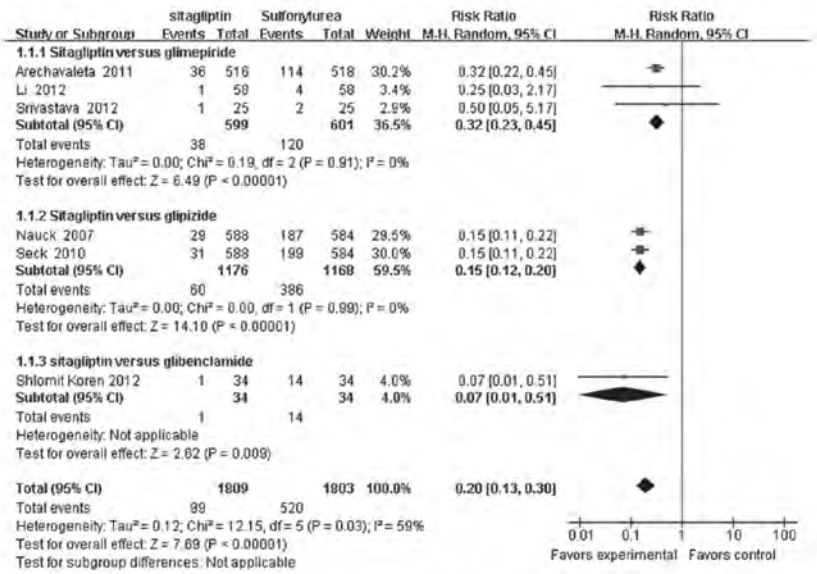


Figure 5. Comparison of occurrence of hypoglycemic events between the metformin plus sitagliptin and the metformin plus sulfonylurea groups. M-H, Mantel-Haenszel; CI, confidence interval.

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

Metformin plus sitagliptin therapy may decrease HbA1c values in patients with type 2 diabetes mellitus who are not achieving their glycemic targets with metformin monotherapy in a manner similar to metformin plus sulfonylurea therapy, whilst posing a lower risk of hypoglycemia, and yielding a more beneficial effect on body weight.

Hemmingsen, 2014 [48]

Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis

Fragestellung:

to assess whether the use of second- and third-generation sulfonylurea agents is associated with benefits and harms in terms of patient-important outcomes compared with metformin

Methodik:

Population: patients 18 years or older with type 2 diabetes

Intervention/Komparator: second- and third-generation sulfonylurea versus metformin monotherapy

Endpunkte: all-cause mortality, cardiovascular mortality, nonfatal macrovascular outcomes as a composite outcome, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, amputation of lower extremity, cardiac or peripheral revascularization, microvascular outcomes as a composite outcome, nephropathy, retinal photocoagulation, adverse events, serious adverse events, drop-outs due to adverse events, mild hypoglycemia, severe hypoglycemia, cancer, intervention failure, change in fasting blood glucose level from baseline, change in HbA1c concentration from baseline, change in body mass index (BMI) from baseline, change in weight from baseline, quality of life

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): August 2011

Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 14 trials (n=4560)

Qualität der Studien/Risk of bias: risk-of-bias domains: sequence

generation, concealment of allocation, blinding of participants and investigators, blinding of outcome assessors, completeness of outcome data, selective outcome reporting academic bias and sponsor bias

Ergebnisdarstellung:

Risk of bias

Table 4: Risk-of-bias assessment of the trials included in the meta-analysis*

Trial	Sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessors (detection bias)	Completeness of outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Academic bias	Sponsor bias
ADOPT, 2006[20-26]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Campbell et al., 1994[27]	Unclear	Unclear	High	High	Low	Unclear	Low	Unclear
Collier et al., 1989[28]	Unclear	Unclear	High	High	Unclear	Unclear	Low	High
DeFronzo et al., 1995[29]	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	High
Derosa et al., 2004[42]	Unclear	Unclear	High	High	Low	Unclear	Low	Unclear
Hermann et al., 1991a[30]	Low	Unclear	High	High	Unclear	Unclear	Low	High
Hermann et al., 1991b[31-34]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High	High
Kamel et al., 1997[35]	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear
Lawrence et al., 2004[36]	Unclear	Unclear	High	Low	Low	Unclear	Low	High
Tang et al., 2004[41]	Unclear	Unclear	High	High	Unclear	Unclear	Low	Low
Tessier et al., 1999[37]	Unclear	Unclear	High	High	Low	Unclear	Low	High
Tosi et al., 2003[38]	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low	High
UKPDS 34, 1998[2,39,40]	Low	Low	High	Low	Unclear	High	Low	High
Yamanouchi et al., 2005[43]	Low	Low	High	High	Low	Unclear	Low	Unclear

Note: ADOPT = A Diabetes Outcome Progression Trial, UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study.
*The Cochrane risk-of-bias tool was used to assess the risk of bias for each study. Low risk = bias, if present, is unlikely to alter the results seriously, unclear risk = bias raises some doubt about the results, high risk = bias may alter the results seriously.[15]

<u>All-cause mortality and cardiovascular mortality</u>

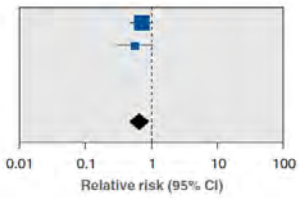
- No significant effect

<u>Non-fatal macrovascular outcomes</u>

- Sulfonylurea significantly decreased the risk compared with metformin: RR 0.67, 95% CI 0.48 to 0.93
- However, the definition of this outcome varied among trials, and trial sequential analysis showed that more trials are needed before reliable conclusions can be drawn.

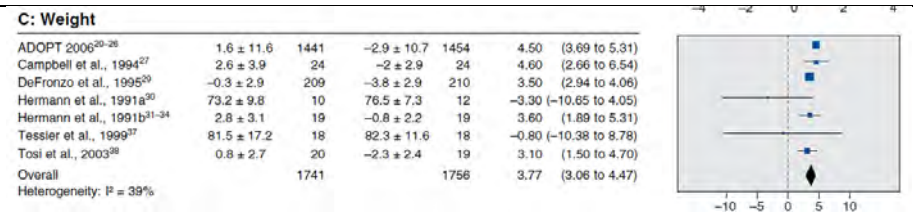
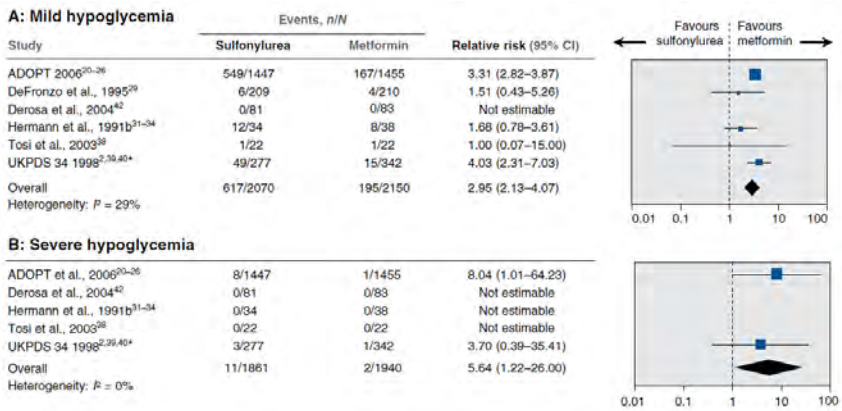
C: Nonfatal macrovascular outcomes

ADOPT 2006[20-26]	41/1447	58/1455	0.71 (0.48–1.05)
Hermann et al., 1991b[31-34]	9/34	18/38	0.56 (0.29–1.07)
Tosi et al., 2003[38]	0/22	0/22	Not estimable
Yamanouchi et al., 2005[43]	0/37	0/39	Not estimable
Overall	50/1540	76/1554	0.67 (0.48–0.93)
Heterogeneity: I^2 = 0%			



<u>Body weight gain</u>

- Sulfonylurea resulted in greater weight gain compared with metformin

	 **C: Weight** ADOPT 2006[20–26] 1.6 ± 11.6 1441 −2.9 ± 10.7 1454 4.50 (3.69 to 5.31) Campbell et al., 1994[27] 2.6 ± 3.9 24 −2 ± 2.9 24 4.60 (2.66 to 6.54) DeFronzo et al., 1995[29] −0.3 ± 2.9 209 −3.8 ± 2.9 210 3.50 (2.94 to 4.06) Hermann et al., 1991a[30] 73.2 ± 9.8 10 76.5 ± 7.3 12 −3.30 (−10.65 to 4.05) Hermann et al., 1991b[31–34] 2.8 ± 3.1 19 −0.8 ± 2.2 19 3.60 (1.89 to 5.31) Tessler et al., 1999[37] 81.5 ± 17.2 18 82.3 ± 11.6 18 −0.80 (−10.38 to 8.78) Tosi et al., 2003[38] 0.8 ± 2.7 20 −2.3 ± 2.4 19 3.10 (1.50 to 4.70) Overall 1741 1756 3.77 (3.06 to 4.47) Heterogeneity: I² = 39% −10 −5 0 5 10 <u>Fasting blood glucose level, HbA1c</u> • No significant effect <u>Hypoglycemia:</u> • significantly more patients in the sulfonylurea arm than in the metformin arm had mild hypoglycemia (RR 2.95, 95% CI 2.13 to 4.07) and severe hypoglycemia (RR 5.64, 95% CI 1.22 to 26.00).  **A: Mild hypoglycemia** Study — Events, n/N: Sulfonylurea / Metformin — Relative risk (95% CI) ADOPT 2006[20–26] 549/1447 167/1455 3.31 (2.82–3.87) DeFronzo et al., 1995[29] 6/209 4/210 1.51 (0.43–5.26) Derosa et al., 2004[42] 0/81 0/83 Not estimable Hermann et al., 1991b[31–34] 12/34 8/38 1.68 (0.78–3.61) Tosi et al., 2003[38] 1/22 1/22 1.00 (0.07–15.00) UKPDS 34 1998[2,39,40*] 49/277 15/342 4.03 (2.31–7.03) Overall 617/2070 195/2150 2.95 (2.13–4.07) Heterogeneity: I² = 29% Favours sulfonylurea · Favours metformin 0.01 0.1 1 10 100 **B: Severe hypoglycemia** ADOPT et al., 2006[20–26] 8/1447 1/1455 8.04 (1.01–64.23) Derosa et al., 2004[42] 0/81 0/83 Not estimable Hermann et al., 1991b[31–34] 0/34 0/38 Not estimable Tosi et al., 2003[38] 0/22 0/22 Not estimable UKPDS 34 1998[2,39,40*] 3/277 1/342 3.70 (0.39–35.41) Overall 11/1861 2/1940 5.64 (1.22–26.00) Heterogeneity: I² = 0% 0.01 0.1 1 10 100
	Anmerkungen/Fazit der Autoren: Some evidence suggests that, compared with metformin, second- and third-generation sulfonylureas may not affect all-cause or cardiovascular mortality but may decrease the risk of nonfatal macrovascular outcomes among patients with type 2 diabetes. They may also increase the risk of hypoglycemia. In general, the available data were too few and inconsistent to provide firm evidence concerning patient-important outcomes in relation to the benefits and harms of sulfonylurea versus metformin monotherapy.
Giugliano, 2011 [45] **Multiple HbA1c targets and insulin analogues in type 2 diabetes: a systematic review**	**Fragestellung:** to assess the role of insulin analogues to reach different hemoglobin A1c (HbA1c) targets (from 6.5% to 8%) in type 2 diabetic patients
	Methodik: Population: type 2 diabetic patients Intervention/Komparator: insulin regimens (basal, prandial, biphasic, and basal-bolus) with insulin analogues Endpunkt: different hemoglobin targets: HbA1c <6.5%, <7.0%, <7.5%, and <8.0%

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): August 2010

Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 53 RCTs (n=32,689)

Qualität der Studien/Risk of bias: Jadad scale

Ergebnisdarstellung:

- Large proportion of studies of low quality (Jadad <3 points) due to lack of blinding (not possible for insulin regimens)
- The proportion of patients at target was highest with the basal-bolus regimen ranging from 27.8% (95% CI, 22.2–34%) for the HbA1c target <6.5% to 88% (CI 83–92%) for the HbA1c target <8%.
- Biphasic insulin regimen ranked second at any HbA1c target, while prandial and basal regimens alternated across different HbA1c targets.

Table 2
Proportions of patients at target with different insulin regimens

HbA1c target	Basal 43 arms n=18,976	Biphasic 28 arms n=9950	Prandial 9 arms n=1605	Basal-bolus 12 arms n=2158
<6.5%	20.8% (18–23.7) I^2=99.2	23.9% (21.4–26.5) I^2=98.5	19.1% (7.5–34.5) I^2=99.7	27.8% (22.2–33.8) I^2=98.6
<7.0%	39.0% (34.1–44.2) I^2=97.8	42.1% (38.9–45.2) I^2=99.6	35.5% (18.1–53.1) I^2=98.5	52.3% (46.4–58.5) I^2=79.9
<7.5%	55.9% (50.8–60.9) I^2=99.6	62.9% 58.5–67.2 I^2=99.8	54.7% (41.2–67.9) I^2=105.4	75.0% (67.7–81.7) I^2=123.4
<8.0%	73.1% (68–77.8) I^2=134.5	78.4% 74.2–82.4 I^2=143.4	75.1% (67.4–82.1) I^2=134.4	87.9% (82.6–92.3) I^2=98.5

Data are as pooled estimates and 95% CI.

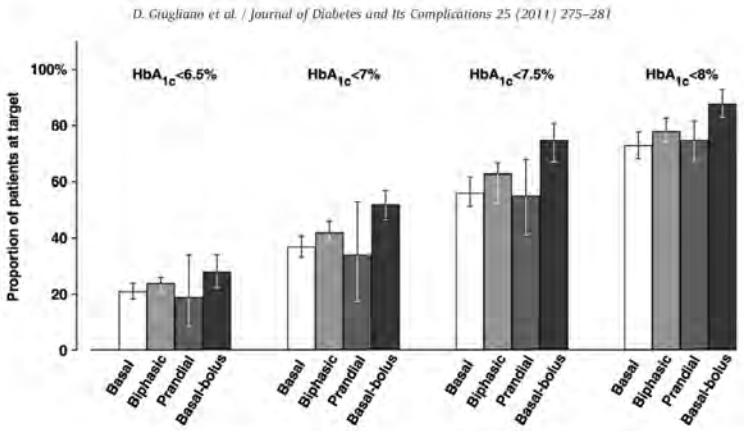
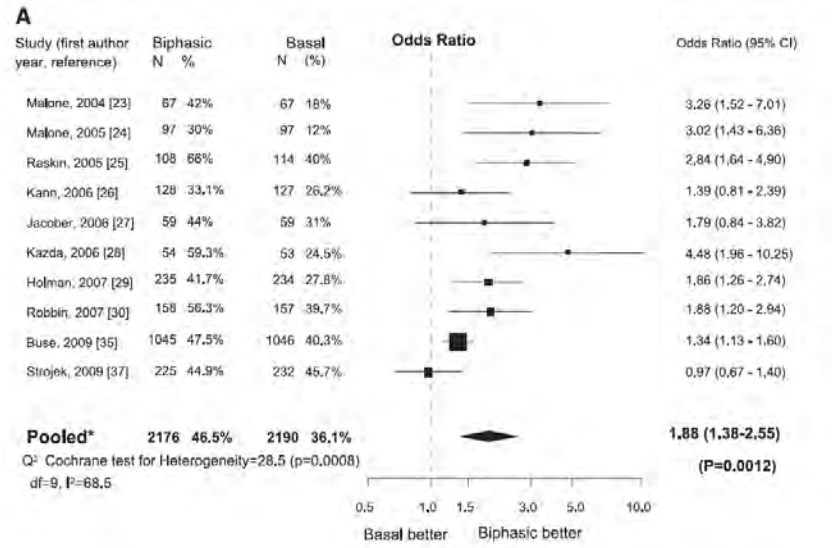
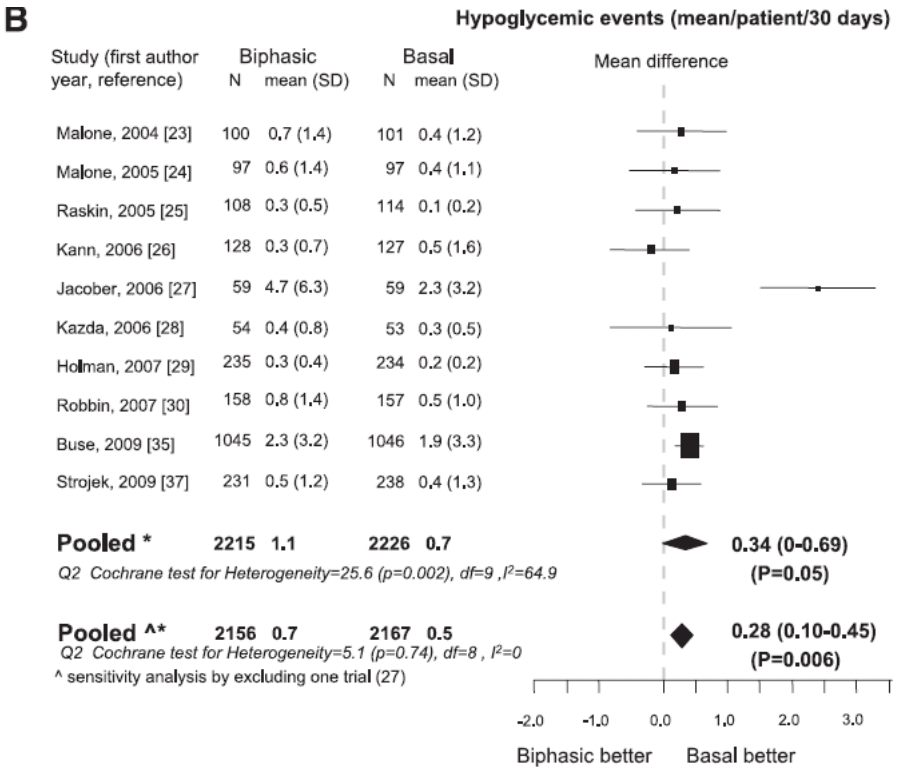


Fig. 2. Proportions of type 2 diabetic patients reaching different HbA1c targets with different insulin regimens. Data are as pooled estimates and 95% CI.

	Anmerkungen/Fazit der Autoren: At any HbA1c target, basal-bolus insulin regimens with insulin analogues obtained the best results, which may be useful for detailing the best treatment effect in individual patients **Anmerkung FB-Med:** Substantial heterogeneity among the studies (although results were qualitatively similar) → source is unclear
Giugliano, 2011 [44] **Efficacy of Insulin Analogs in Achieving the Hemoglobin A1c Target of <7% in Type 2 Diabetes**	**Fragestellung:** Insulin analogs are increasingly used in patients with type 2 diabetes. We compared the effect of basal, biphasic, prandial, and basal-bolus insulin regimens with insulin analogs to reach the hemoglobin A1c (HbA1c) target of <7% in people with type 2 diabetes.
	Methodik: Population: patients with type 2 diabetes Intervention/Komparator: insulin regimens (basal, biphasic, prandial or basal-bolus) using insulin analogs were evaluated • the biphasic regimen consisted of the biphasic (premixed) insulin analogs lispro 25/75, lispro 50/50, aspart 30/70, aspart 50/50, and aspart 70/30, with the numbers denoting the percentage of the rapid-acting/the long-acting component; • the basal regimen consisted of basal insulin analogs comprising the longacting insulins glargine, detemir, and lispro/neutral protamine lispro; • the prandial regimen consisted of prandial insulin analogs, comprising short-acting insulins lispro, aspart, and glulisine; and • the basal-bolus regimen consisted of any combination of prandial and basal insulin analogs. Endpunkt: HbA1c goal of <7% Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1980 to January 2010 Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 16 RCTs (n=7,759) Qualität der Studien/Risk of bias: Jadad scale
	Ergebnisdarstellung: <u>Proportion of patients with HbA1c <7%</u> A greater proportion of patients achieved the HbA1c goal of <7% with both biphasic (odds ratio 1.88 [95% CI 1.38– 2.55] and prandial (2.07 [1.16–3.69]) insulin compared with basal insulin; this was associated for biphasic insulin with greater hypoglycemia (event/patient/30 days, mean difference, 0.34 [range 0–0.69]) and weight gain in kg (1.0 kg [0.28–1.73]). See Figure: A) HbA1c <7%; B) hypoglycaemic events





Compared with biphasic insulin, the basal-bolus regimen was associated with a greater chance to reach the HbA1c goal (odds ratio 1.75 [95% CI 1.11–2.77]), with no greater hypoglycemia or weight gain.

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

The effect of insulin analogs on long-term diabetes complications is still lacking.

A greater proportion of type 2 diabetic patients can achieve the HbA1c goal <7% with biphasic or prandial insulin compared with basal insulin; in absolute terms, the basal bolus regimen was best for the attainment of

	the HbA1c goal.
Esposito, 2011 **[16]** **Insulin analogs and glycosylated hemoglobin target of less than 7% in type 2 diabetes: a systematic review of randomized trials**	**Fragestellung:** Evaluation of effectiveness of insulin regimens with insulin analogs to reach the glycosylated hemoglobin (HbA1c) target of <7% in patients with type 2 diabetes.
	Methodik: Population: Patients with type 2 diabetes Intervention/Komparator: insulin analogs Endpunkt: taget of <7% HbA1c Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): September 2010 Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 55 RCTs (n=33,244) Qualität der Studien/Risk of bias: Jadad scale
	Ergebnisdarstellung: Table 2. Analysis for the 87 Trials with 135 Arms *Insulin regimen* / *Arms* / *N* / *Final HbA1c Median (interquartile)* / *Target: HbA1c <7% pooled (95% CI)* / I^2 / *P value* Basal Reported target: 45 / 19447 / 7.25 (7.06–7.44) / 42.5% (36.6%–48.3%) / 95.7% / 0.01 Calculated target: 12 / 2168 / 7.83 (7.5–8.10) / 29.8% (18.5%–41.2%) / 94.6% Pooled: 57 / 21615 / 7.34 (7.1–7.7) / 37.2% (31.5%–43.1%) / 96.1% Biphasic Reported target: 29 / 9792 / 7.3 (7.0–7.53) / 44.9% (39.2%–50.7%) / 89.3% / <0.001 Calculated target: 20 / 1832 / 8.1 (7.7–8.3) / 21.2% (14.4%–28.9%) / 89.6% Pooled: 49 / 11624 / 7.49 (7.1–8.0) / 35.3% (28.9%–42.1%) / 85.7% Prandial Reported target: 9 / 1605 / 7.31 (7.05–7.7) / 39.6% (28.6%–51.3%) / 94.6% / 0.5 Calculated target: 4 / 992 / 7.6 (7.05–8.1) / 33.3% (8.4%–65.0%) / 96.8% Pooled: 13 / 2597 / 7.3 (7.05–7.76) / 37.5% (27.7%–47.9%) / 96.6% Basal-bolus Reported target: 13 / 2400 / 7.0 (6.8–7.1) / 52.2% (42.2%–62.7%) / 92.1% / 0.2 Calculated target: 3 / 567 / 7.46 (6.8–7.56) / 45.7% (8.4%–86.3%) / 89.7% Pooled: 16 / 2967 / 7.02 (6.8–7.25) / 51.2% (41.4%–61.1%) / 93.7% The I^2 parameter represents the percentage of total variation across studies that is attributable to heterogeneity rather than chance. P value refers to the difference of post-treatment (final) HbA1c values between published and estimated target. HbA1c, glycosylated hemoglobin; CI, confidence interval. The proportion of patients at target (HbA1c <7%) was 37.2% [95% confidence interval (CI), 31.5-43.1%] with basal insulin, 35.3% (28.9-42.1%) with biphasic insulin, 37.5% (27.7-47.9%) with prandial insulin, and 51.2% (41.4-61.1%) for basal-bolus insulin, with high heterogeneity (I(2) >80% for all).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren: The HbA1c target <7% can be achieved in a proportion of patients ranging from 35% to 51%, depending on the particular insulin regimen. At least one half of patients with type 2 diabetes receiving insulin analogs do not reach the HbA1c target.
Gerrald, 2012 [43] **Saxagliptin and sitagliptin in adult patients with type 2 diabetes: a**	**Fragestellung:** To compare efficacy and safety of sitagliptin and saxagliptin with placebo and other hypoglycaemic medications in adults with type 2 diabetes
	Methodik:

systematic review and meta-analysis	Population: patients with type 2 diabetes Intervention/Komparator: sitagliptin or saxagliptin in FDA approved doses vs. other diabetes mediations or placebo Endpunkt: HbA1c, weight change, lipid concentrations Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): from inception to 3 Feb 2011 Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 32 articles (n=12,944) Qualität der Studien/Risk of bias: criteria based on the US Preventive Serivice Task Force and National Health Service Centre for Reviews and Dissemination
	Ergebnisdarstellung: 2 studies of good, remaining of fair quality **Mean change of HbA1c** *Sitagliptin vs. placebo, monotherapy* Mean difference: -0.824 (-0.948 to -0.700) *Sitagliptin vs. placebo, add on* Mean difference: -0.560 (-0.767 to -0.352) *Saxagliptin vs. placebo, monotherapy* Mean difference: -0.562 (-0.699 to -0.424) *Saxagliptin vs. placebo, add on* Mean difference: -0.710 (-0.805 to -0.614) **Mean body weight change** *Sitagliptin vs. placebo, monotherapy* Mean difference: 0.645 (0.442 to 0.847)
	Anmerkungen/Fazit der Autoren: Sitagliptin and saxagliptin result in a similar modest HbA1c reductions and do not increase the risk of hypoglyceamia unless combined with other therapies.
Gamble, 2015 [17] **Incretin-based medications for type 2 diabetes: an overview**	**Fragestellung:** To summarize evidence from and assess the quality of published systematic reviews evaluating the safety, efficacy and effectiveness of incretin-based medications used in the treatment of type 2 diabetes
	Methodik:

of reviews	Population: patients with type 2 diabetes Intervention/Komparator: glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists (exenatide,liraglutide or lixisenatide) or dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitors (sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin or alogliptin) Endpunkt: glycaemic control (HbA1c), fasting plasma glucose and proportion achieving a target value], macrovascular complications (i.e. cardiovascularmortality, non-fatal and fatalmyocardial infarction, fatal and non-fatal stroke), microvascular complications (i.e. renal disease, neuropathy and retinopathy) and hypoglycaemia. Secondary outcomes included all-cause mortality, quality of life, weight change, cancer, pancreatitis, infections, hypersensitivity reactions, gastrointestinal adverse effects, blood pressure control and lipid control Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): until 31 October 2013 Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 84 systematic reviews; 51 reviews that evaluated GLP-1 receptor agonists and 64 reviews that evaluated DPP-4 inhibitors Qualität der Studien/Risk of bias: AMSTAR
	Ergebnisdarstellung: • majority of reviews being of low or moderate quality *Glycemic control:* • no clinically significant reductions in HbA1c were observed in high-quality systematic reviews • GLP-1 receptor agonists reduced HbA1c compared with placebo (11 WMD estimates, minimum WMD −0.72, maximum WMD −1.26) and metformin (WMD −0.75, −0.96 to −0.54), but did not reduce HbA1c compared with insulin. • Pooled estimates from six systematic reviews found that GLP-1 receptor agonists significantly reduced HbA1c compared with DPP-4 inhibitors (n=8 pooled estimated, minimum WMD −0.4, maximum WMD −0.6, all p values <0.05).

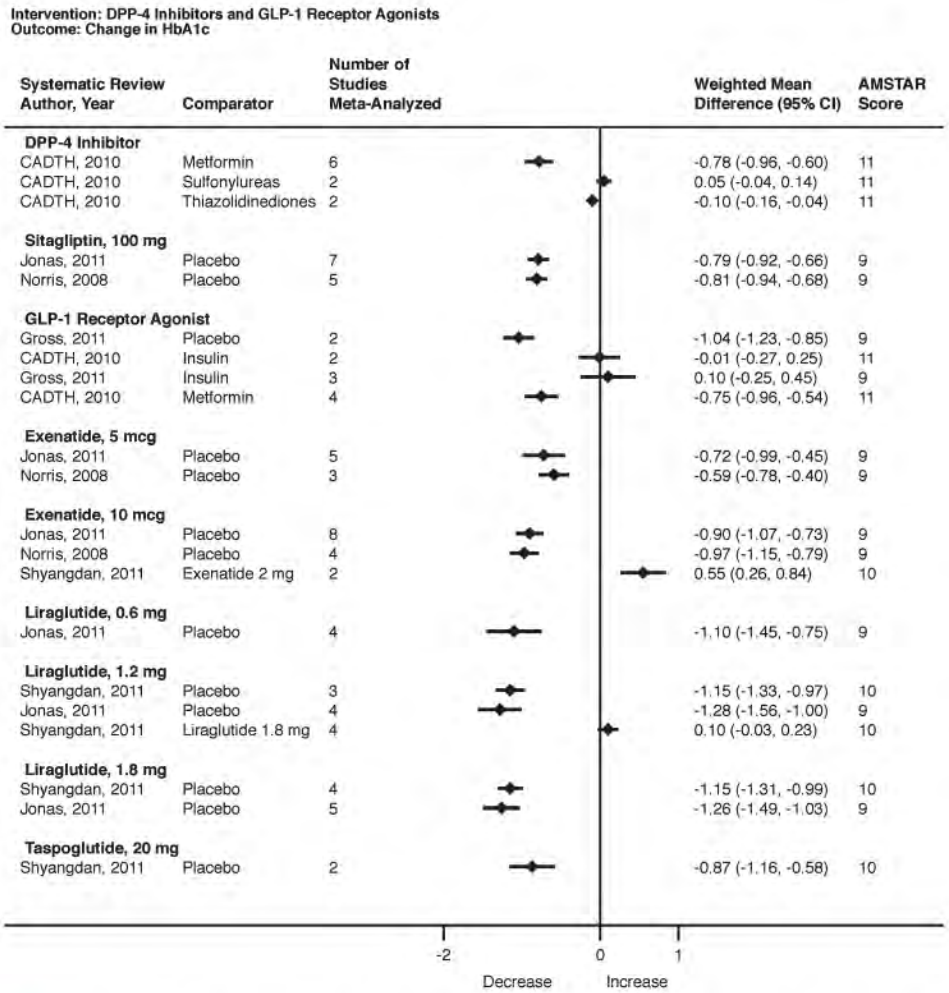


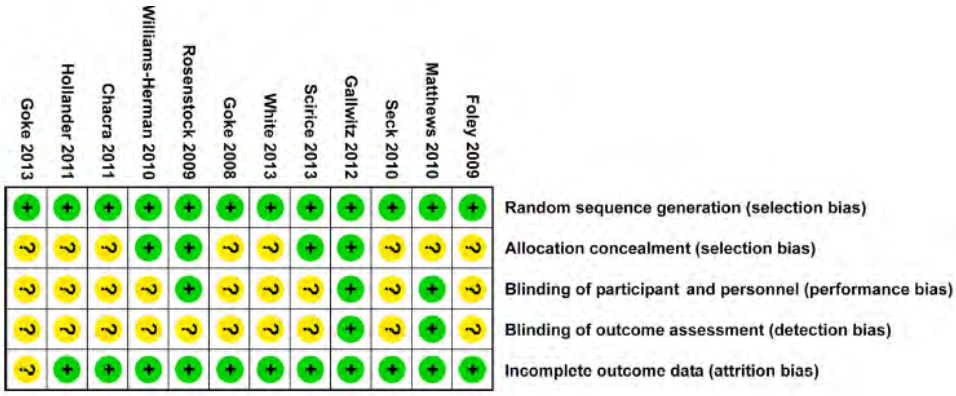
Figure 2. Results from high-quality quantitative systematic reviews for weighted mean differences in glycated haemoglobin (HbA1c) between dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitors or glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists and comparators. AMSTAR, Assessment of Multiple Systematic Reviews; CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

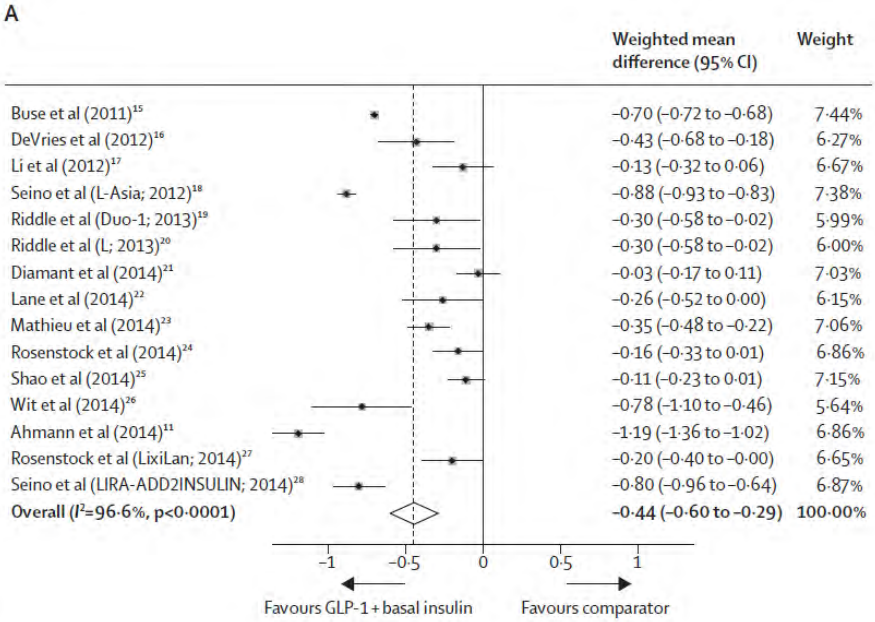
- incretin-based medications were not associated with a clinically significant risk of hypoglycaemia compared with placebo or active comparators
    - In fact, compared with sulphonylureas and insulin, two agents known to increase the risk of hypoglycaemia, incretin-based medications were associated with a reduced risk of hypoglycaemia.
- Third, our findings also confirm the well-known gastrointestinal adverse effects of incretin-based medications, notably GLP-1 receptor agonists which have a two-to-threefold increased risk of nausea and diarrhoea, and a three-to-fourfold increased risk of vomiting compared with placebo

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

The evidence to date does not suggest any definitive benefits of incretin-based medications, beyond glucose-lowering, for patients with type 2 diabetes.

Esposito, 2014	**Fragestellung:**

[15] **Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials**	To evaluate glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors in type 2 diabetes.
	Methodik: Population: adults with type 2 diabetes Intervention/Komparator: Any DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin and alogliptin) vs. Endpunkt: difference in HbA1c between final and intermediate points Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): December 2013 Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 12 studies (n= 14,829) Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane Collaboration's tool to assess risk of bias
	Ergebnisdarstellung:  The difference in HbA1c changes between final and intermediate points averaged 0.22% (95% CI 0.15% to 0.29%), with high heterogeneity (I2=91%, p<0.0001). Estimates of differences were not affected by the analysis of six extension trials (0.24%, 0.02 to 0.46), or five trials in which a DPP-4 inhibitor was added to metformin (0.24%, 0.16 to 0.32).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren: There is evidence that the effect of DPP-4 inhibitors on HbA1c in type 2 diabetes significantly declines during the second year of treatment. **Anmerkung FB-Med:** Hohe Heterogenität, die nicht erklärbar ist und auch in Sensitivitätsanalysen sichtbar war.
Eng, 2014 **[14]** **Glucagon-like**	**Fragestellung:** to assess the effect of Combination treatment with a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonist and basal insulin on glycaemic control, hypoglycaemia, and weight gain in patients with type 2 diabetes

peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination tre atment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis	**Methodik:** Population: adults with type 2 diabetes Intervention/Komparator: GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment versus another treatment strategy Endpunkt: changes in glycated haemoglobin (HbA1c); proportion of participants with an HbA1c of 7.0% or lower at the end of the intervention period; number of participants with any hypoglycaemic episode Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Jan 1, 1950, and July 29, 2014 Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 15 studies (N=4348) Qualität der Studien/Risk of bias: by two reviewer according to PRISMA
	Ergebnisdarstellung: All 15 randomised controlled trials reported adequate randomisation, none was stopped early, and 12 were multicentre. However, eight studies did not specify whether data collectors and outcome assessors were masked to treatment allocation and only two were not funded by industry.(more specific information in Appendix) *Comparison between other anti-diabetic treatments and GLP-1 agonist and basal insulin combination:* **HbA1c:**  Compared with other anti-diabetic treatments, GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment yielded an improved mean reduction in glycated haemoglobin (HbA1c) of –0.44% (95% CI –0.60 to –0.29), an improved likelihood of achieving the target HbA1c of 7.0% or lower

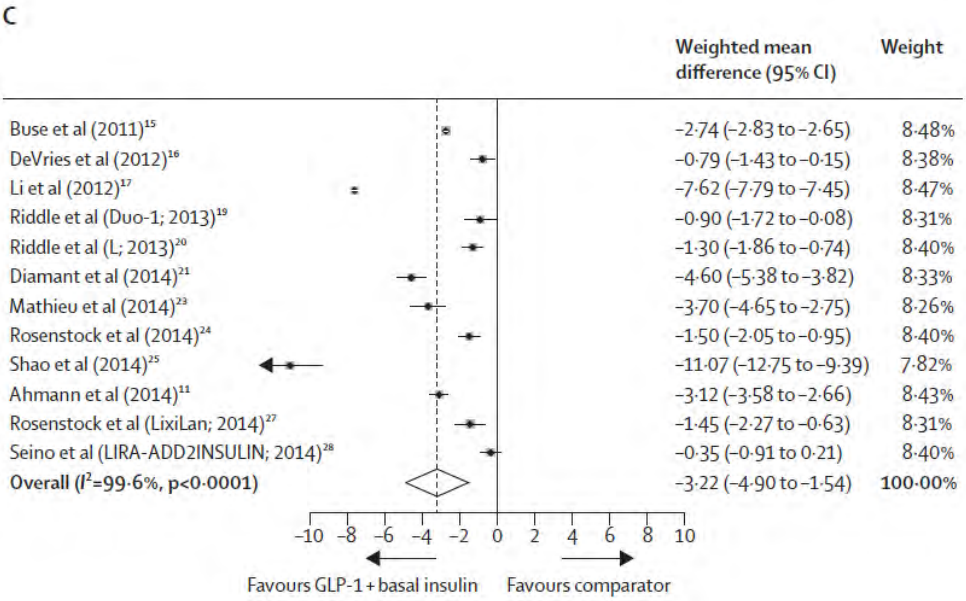
(relative risk [RR] 1.92; 95% CI 1.43 to 2.56),

Hypoglycemia

Compared with other anti-diabetic treatments, GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment yielded no increased relative risk of hypoglycaemia (0.99; 0.76 to 1.29)

Body weight

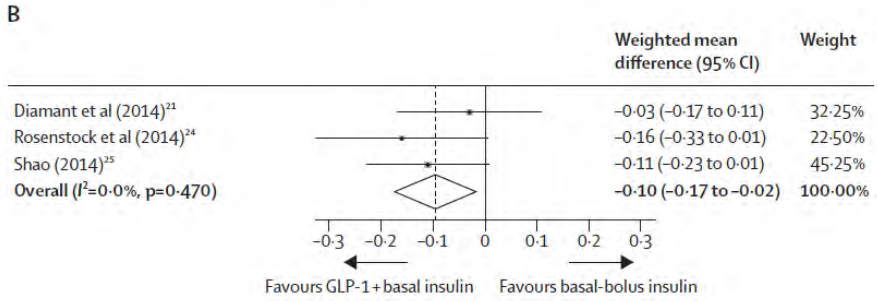
mean reduction in weight of –3.22 kg (–4.90 to –1.54) in favour for GLP-1 agonist and basal insulin combination



<u>Comparison between other basal insulin regimens and GLP-1 agonist and basal insulin combination</u>

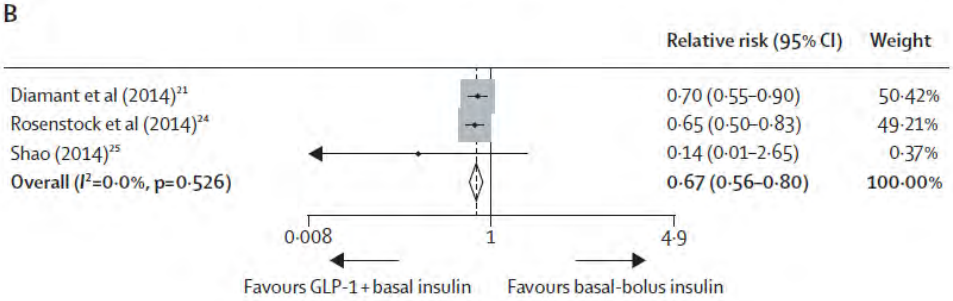
HbA1c

Significant reduction ob HbA1c of –0.1% (–0.17 to –0.02) in favour for GLP-1 agonist and basal insulin,



Hypoglycemia:

lower relative risk of hypoglycaemia (0.67, 0.56 to 0.80) in favour for GLP-1 agonist and basal insulin

	 **Body weight:** reduction in mean weight (–5.66 kg; –9.8 to –1.51) in favour for GLP-1 agonist
	Anmerkungen/Fazit der Autoren: GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment can enable achievement of the ideal trifecta in diabetic treatment: robust glycaemic control with no increased hypoglycaemia or weight gain. This combination is thus a potential therapeutic strategy that could improve the management of patients with type 2 diabetes
Craddy, 2014 **[12]** **Comparative Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison**	**Fragestellung:** To compare the safety and efficacy of the dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitors in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control.
	Methodik: Population: patients of any age or sex with type 2 diabetes and insufficient glycemic control (including first-, second-, and thirdline treatment regimens) Intervention: any DPP-4 inhibitor (alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, and vildagliptin), GLP-1 or sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, or pioglitazone used in the treatment of type 2 diabetes (as monotherapy, dual or triple therapy) Komparator: any pharmacologic antidiabetic treatment, placebo, or standard of care for diabetes. Endpunkt: HbA1c (mean change from baseline and proportion of patients achieving HbA1c target), fasting plasma glucose (FPG), low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, body weight, and hypoglycemia and serious adverse events Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): November 30, 2012 Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 85 publications from 83 RCTs (n=not reported) Qualität der Studien/Risk of bias: according to the methods and assessment instruments recommended by the HTA authorities in France, Germany, Italy, Spain, UK, USA, and Canada

	Ergebnisdarstellung: • Majority of included studies with moderate to low quality: risk of bias! • MTCs (mixed treatment comparison) demonstrated no differences between DPP-4 inhibitors in mean change from baseline in glycosylated hemoglobin (HbA1c) or body weight, or the proportions of patients achieving HbA1c <7% or experiencing a hypoglycemic event • patients on alogliptin plus metformin, who achieved HbA1c <7% more frequently than those treated with saxagliptin plus metformin [OR 6.41 (95% CI 3.15–11.98) versus 2.17 (95% CI 1.56–2.95)].
	Anmerkungen/Fazit der Autoren: This systematic review and MTC showed similar efficacy and safety for DPP-4 inhibitors as treatment for type 2 diabetes, either as monotherapy or combination therapy.
Amate et al. 2015 [1] **Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis**	**Fragestellung:** Our review analyses the studies that have specifically compared the association iDPP4/metformin with glimepiride/metformin, both in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus (DM2).
	Methodik: Population: patients with type 2 diabetes Intervention/Komparator: glimepiride versus any iDPP4 both used together with metfpomin Endpunkte: %HbA1c variation, fasting plasma glucose variation, patients achieving the therapeutic objective of HbA1c <7%, treatment dropouts due to lack of effectiveness and rescue treatments needed; safety endpoints: variables included were as follows: weight variation at the end of treatment; presentation of any type of adverse event; presentation of serious adverse events; patients who experienced any type of hypoglycaemia; patients who experienced severe hypoglycaemia; treatments suspended due to adverse effects; and deaths for any reason Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Cochrane libarary database, Medline via Pubmed until 31 December 2013 Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 6 articles (n=5,637 patients) Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool
	Ergebnisdarstellung:

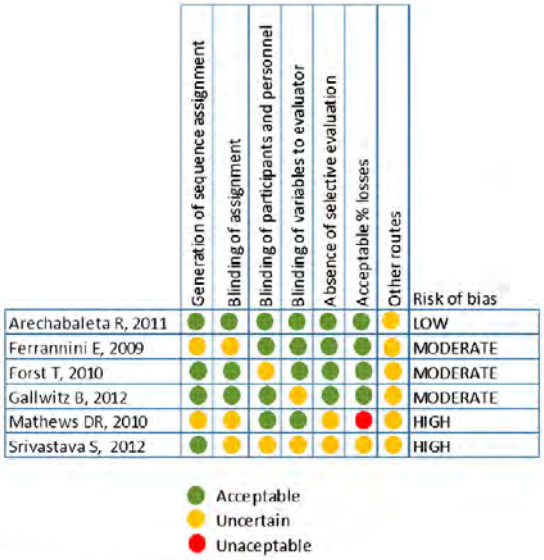


Figure 2 Assessment of the methodological quality of studies

<u>Effectiveness</u>

Reduction in HbA1c levels: (4 trials)

- Patients treated with glimepiride have a 12% greater reduction compared with those treated with iDPP4, WMD –0.12 (CI: -0.16, -0.07)

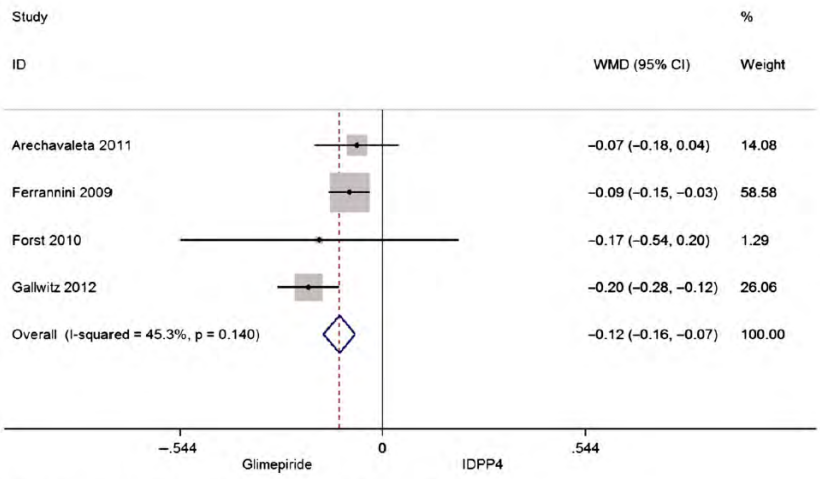


Figure 3 Meta-analysis of HbA1c (%) reduction after treatment

Proportion of patients achieving the objective of HbA1c < 7%: (3 trials)

- meta-analysis shows a favourable result for glimepiride versus IDDP4, OR: 1.14 (CI: 1.01, 1.28; I2 = 13.5%).

FPG (fasting plasma glucose) variation

- glimepiride/metformin produces a reduction 0.21 mmol/l greater than with iDPP4/metformin (I^2 = 17.4%).

Dropouts because of lack of effectiveness

- there are significantly fewer dropouts, 50%, in the glimepiride group compared with the iDPP4 group

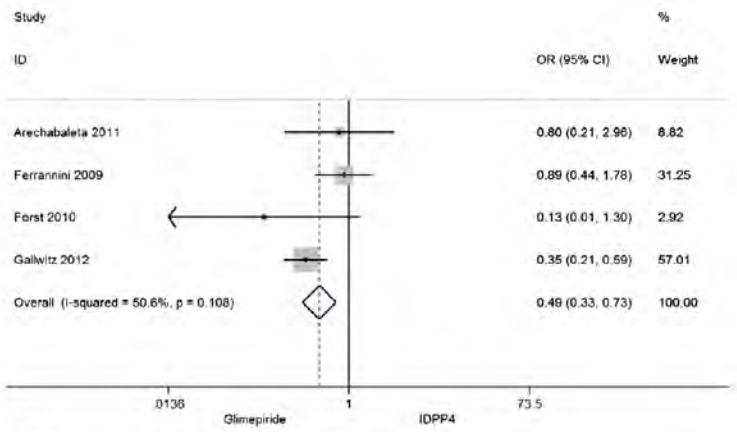


Figure 4 Risk of dropout because of the lack of effectiveness

Need for rescue treatments (2 trials)

- in the group treated with glimepiride/metformin, the risk of needing rescue treatments is 20% less than in the iDPP4/metformin group (OR: 0.80, 95% CI: 0.65, 0.99; I2 = 0.0%).

<u>Safety</u>

Weight variation

- The greatest weight reduction, that corresponds to a difference of 1.63% from the basal level, is seen with the treatment of linagliptine after 104 weeks, while the greatest increase, which is 1.76% compared with the basal weight, is observed after 52 weeks of treatment with glimepiride.
- The overall difference between the increase in weight experienced in the groups treated with glimepiride and the decrease in weight observed in those treated with iDPP4 is 2.1 kg (95% CI: 1.78, 2.24; I2 = 74.3%).

Hypoglycaemia (4 trials):

- patients treated with glimepiride: there are more cases of patients suffering from hypoglycaemia than in those treated with IDPP4: OR: 5.07 (95% CI: 4.33, 5.93; I2 = 59.2%)

Discontinuation caused by adverse events (4 trials):

- greater proportion in the group treated with glimepiride, OR: 1.45 (95% CI: 1.17, 1.81; I2 = 69.2%).

Deaths for any reason

- The combined analysis does not show any difference

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

	A greater effectiveness is seen in the glimepiride/metformin association, which should not be diminished by slight differences in adverse effects, with absence of severe hypoglycaemia in over 98% of patients under treatment.
Mearns, 2015 **[81]** **Comparative Efficacy and Safety of Antidiabetic Drug Regimens Added to Metformin Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis**	**Fragestellung** We performed a NMA (Network meta-analysis) to assess the comparative efficacy and safety of adjunctive antidiabetic medication therapies in patients with Type 2 DM not adequately controlled on stable and optimized metformin monotherapy.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ II Intervention/ Komparator: non-insulin and long-acting, once-daily basal insulin agents (as a single or combination adjunctive therapy) to another antidiabetic therapy or placebo (in addition to metformin) Endpunkt: Change in HbA1c; Body Weight; Urinary and Genital Tract Infection; Systolic Blood Pressure; Confirmed Hypoglycemia Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Mai 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 62 RCTs (n = 32,185 participants) Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Risk of Bias Tool → The overall quality of RCTs was rated as good to unclear with the majority of studies having few domains with a high risk of bias

Figure S2. Risk of Bias Assessment of Randomized Controlled Trials

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcomes assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Defronzo 2014	?	?	?	?	+	+	-
Bolli 2014	?	?	+	?	?	+	+
Derosa 2014	+	+	+	?	-	-	?
Haring 2014	+	+	?	?	+	+	+
Nauck 2014	?	?	+	?	+	-	-
Ridderstrale 2014	+	+	+	?	-	+	+
White 2014	+	+	+	?	+	+	-
Charbonnel 2013	+	+	-	?	?	+	+
Chawla 2013	+	?	?	?	-	-	-
Cefalu 2013	+	+	+	+	+	+	-
Derosa 2013	+	+	+	?	?	+	+
Lavalle-Gonzalez 2013	+	+	+	+	+	+	-
Rosenstock 2013	+	+	+	?	+	+	-
Rosenstock 2013b	?	+	-	?	+	+	+
Aschner 2012	+	+	-	?	?	+	-
Bergenstal 2012	+	+	?	+	-	-	+
DeFronzo 2012	?	?	+	?	-	-	-
Derosa 2012	?	+	+	?	+	+	+
Derosa 2012b	?	+	+	?	+	-	+
Gallwitz 2012	+	+	-	?	-	+	?
Gallwitz 2012b	+	+	+	+	-	+	-
Ljunggren 2012	+	+	+	+	+	+	+
Pan 2012	?	?	?	?	+	+	-
Rizzo 2012	?	?	-	+	+	-	-
Rosenstock 2012	?	?	?	?	+	+	+
Ross 2012	+	+	+	+	+	+	+
Arechavaleta 2011	+	+	+	?	+	+	+
Nauck 2011	+	+	+	?	-	+	-
Pfützner 2011	?	?	?	?	+	+	+
Taskinen 2011	?	?	?	?	+	+	+
Wang 2011	+	-	-	?	?	-	-
Yang 2011	+	?	+	?	+	+	-
Bailey 2010	+	+	+	+	+	+	-
Filozof 2010	?	?	+	?	+	-	-
Goke 2010	+	+	+	?	-	+	-
Pratley 2010	+	+	-	+	-	+	+
Rigby 2010	?	?	-	?	-	-	-
Scheen 2010	?	?	+	?	+	+	-
DeFronzo 2009	+	+	+	?	-	+	-
Ferrannini 2009	?	?	+	?	-	+	-
Goodman 2009	?	?	?	?	+	+	+
Nauck 2009	+	+	?	?	-	+	+
Nauck 2009b	+	+	+	?	-	+	+
Hamann 2008	+	+	+	?	-	+	+
Khanolkar 2008	?	?	-	?	+	-	-
Raz 2008	+	?	?	?	+	+	-
Scott 2008	?	?	?	?	+	+	-
Bosi 2007	?	?	?	?	+	+	-
Nauck 2007	?	?	?	?	+	+	-
Ristic 2006	+	+	+	?	+	+	-
DeFronzo 2005	?	?	+	?	+	+	+
Feinglos 2005	?	?	?	?	+	+	+
Matthews 2005	?	?	+	?	+	+	+
Ahren 2004	?	?	?	?	+	+	+
Gomez-Perez 2002	?	?	?	?	-	+	-
Marre 2002	+	+	+	?	+	+	-
Charpentier 2001	+	+	+	?	+	+	-
Van 2001	+	?	+	?	-	+	+
Halimi 2000	?	?	?	?	+	-	-
Fonseca 2000	+	?	+	+	+	+	-
Moses 1999	?	?	?	?	+	+	+
Rosenstock 1998	?	?	?	?	-	+	+

Ergebnisdarstellung

Change in HbA1c

<u>SGLT2 Inhibitors</u>

- Similar effects on reducing HbA1c when compared to placebo (ranging from 0.48% for dapagliflozin to 0.72% for canagliflozin).
- Compared to the other active single agents, canagliflozin was associated with statistically significant reductions in HbA1c compared with dapagliflozin, nateglinide and saxagliptin; and empagliflozin was

	significantly more efficacious compared to dapagliflozin and saxagliptin. • Dapagliflozin was inferior in reducing HbA1c when compared to 11 (50%) of the other active single agents • all SGLT-2 inhibitors were found to be clinically sig. superior to placebo (lower bound of the 95%CI depicted an HbA1c reduction greater than 0.3%) • none of the SGLT2 inhibitors were clinically superior in reducing HbA1c to any other active agents analyzed. <u>Combination Agents.</u> • Combination agents were associated with significant reductions in HbA1c when compared to placebo (alogliptin/pioglitazone: 1.24, 95% CI: 1.02–1.45%; empagliflozin/linagliptin: 1.13%, 95% CI: 0.92–1.34%). • Alogliptin/pioglitazone significantly reduced HbA1c when compared to all other therapies except for insulin glargine, glibenclamide and repaglinide; • Empagliflozin/linagliptin was more efficacious when compared to all other active single agents except for insulin glargine, glibenclamide, repaglinide and acarbose. • In terms of clinical superiority (lower bound of the 95%CI depicted an HbA1c reduction greater than 0.3%) alogliptin/pioglitazone and empagliflozin/linagliptin were clinically superior to 52% and 24% of the other antidiabetic medications analyzed, respectively. Alogliptin/pioglitazone was clinically superior to all DPP-4 inhibitors, colesevelam, dapagliflozin, glipizide, lixisenatide, miglitol, nataglinide, empagliflozin and pioglitazone. • Empagliflozin/linagliptin was clinically superior to canagliflozin, dapagliflozin, glipizide, miglitol, nateglinide and saxagliptin. <u>All Other Agents</u> • All antidiabetic agents were associated with statistically significant reductions in HbA1c relative to placebo, ranging from 0.43% for miglitol to 1.29% for glibenclamide • Exenatide showed significant reductions in HbA1c when compared to the DPP-4 inhibitors, lixisenatide, miglitol, nateglinide, glipizide and dapagliflozin. **Body Weight** <u>SGLT2 Inhibitors</u> • All SGLT2 inhibitors were associated with significant weight loss when compared to placebo (range: 2.08–2.17 kg)

	• SGLT2 inhibitors were associated with statistically greater weight loss compared to allother agents analyzed except GLP-1 analogs, empagliflozin/ linagliptin and miglitol. <u>Combination Agents</u> • empagliflozin/linagliptin was associated with significant weight loss compared to all other agents except SGLT-2 inhibitors, and GLP-1 analogs. • In terms of clinically superior weight gain, (lower bound of the 95%CI depicted a decrease in weight less than 2.3 kg), alogliptin/pioglitazone was associated with clinically superior weight gain compared to SGLT2 inhibitors, empagliflozin/linagliptin, GLP-1 analogs, and miglitol (range: 3.54–4.65 kg). <u>All Other Agents</u> • GLP-1 analogs and miglitol were associated with significant weight loss (range: 1.15–2.26 kg) but there was no weight change with acarbose, any DPP-4 inhibitor, colesevelam and nateglinide when compared to placebo. • When comparing active agents, GLP-1 analogs were associated with statistically greater weight loss when compared to all other agents except SGLT2 inhibitors and miglitol. While several agents exhibited statistically significant weight loss, no agent demonstrated clinically superior weight loss compared to placebo (lower bound of the 95%CI depicted a decrease in weight less than 2.3 kg). • When comparing the clinical superiority of single active agents, TZDs were associated with clinically superior weight gain when compared to GLP-1 analogs (range: 3.22–4.41 kg). **Systolic Blood Pressure** <u>SGLT2 Inhibitors</u> • All SGLT2 inhibitors were associated with a decrease in SBP compared with placebo in the NMA (range: 4.14–5.14 mmHg. When comparing active agents, SGLT2 inhibitors significantly reduced SBP when compared to the SUs (glimepiride, glipizide) (range: 4.4–5.64 mmHg), and saxagliptin and sitagliptin (range: 2.26–5.79 mmHg) • No SGLT2 inhibitor showed clinical superiority (lower bound of the 95%CIs depicted a decrease in SBP less than 5 mmHg) compared to placebo or another active agent. <u>Combination Agents</u> • Empagliflozin/linagliptin was associated with a decrease in SBP when compared with placebo in the NMA (5.43 mmHg, 95% CI: 2.47–8.39 mmHg). In head to head comparisons, empagliflozin/linagliptin significantly reduced SBP when compared to SUs, linagliptin, saxagliptin and sitagliptin; however it did not show clinical superiority

	compared to any other active agents. There were no data to evaluate alogliptin/pioglitazone for this endpoint. All Other Agents. • Liraglutide (3.04 mmHg, 95% CI: 1.03–5.05 mmHg) and sitagliptin (1.88 mmHg, 95% CI: 0.38–3.38 mmHg) were associated with a decrease in SBP compared with placebo. No medication showed clinical superiority (lower bound of the 95%CIs depicted a decrease in SBP less than 5 mmHg) compared to placebo or another active agent; however, there were no data to evaluate 12 (48%) of the agents for this endpoint. **Confirmed Hypoglycemia** SGLT2 Inhibitors • Upon NMA, the SGLT2 inhibitors were not associated with an increased risk of confirmed hypoglycemia compared with placebo. In the active drug comparisons, insulin glargine, nateglinide and all SUs were associated with significantly higher rates of confirmed hypoglycemia compared to any SGLT2 inhibitor (RR range, 4.14–22.93). Combination Agents • Empagliflozin/linagliptin was not associated with increased risk of hypoglycemia compared with placebo in the NMA (0.38, 95% CI: 0.06–2.34). In the active drug comparisons, insulin glargine, nateglinide, both meglitinides and all SUs were associated with significantly higher rates of confirmed hypoglycemia compared to empagliflozin/linagliptin (RR range, 10.54–49.88). There were no data to evaluate alogliptin/pioglitazone for this endpoint. All Other Agents • All GLP-1 analogs, DPP-4 inhibitors, TZDs, repaglinide and acarbose were not associated with an increased risk of confirmed hypoglycemia compared with placebo. • In the active drug comparisons, insulin glargine and all SUs were associated with significantly higher rates of confirmed hypoglycemia compared to any SGLT2 or DPP-4 inhibitor (RR range, 4.32–71.29). There were no data to evaluate glibenclamide, colesevelam and miglitol for this endpoint. **Urinary and Genital Tract Infection** • NMA suggested canagliflozin and empagliflozin were associated with an increased risk of GTI when compared with placebo; with dapagliflozin (RR 2.16, 95% CI 0.97–4.82) trending towards an increased risk versus placebo. However, only 10 identified RCTs evaluating 8 of 25 agents reported GTI data

	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Our HbA1c results showed both statistical differences and clinical superiority between antidiabetic therapies. • All therapies significantly reduced HbA1c, but to differing degrees when compared to placebo. Combination therapies (empagliflozin/linagliptin and alogliptin/pioglitazone) and insulin glargine were statistically and clinically superior in reducing HbA1c compared to a majority of other antidiabetic agents. • As a class, the SGLT2 inhibitors were similar in efficacy to other non-insulin monotherapies recommended by the ADA as add-ons to metformin, which warrants an update to clinical practice guidelines to include them as a treatment option. • The newest class of antidiabetic agents, the SGLT2 inhibitors, was found to provide similar HbA1c efficacy to other non-insulin monotherapies (albeit not oral combination therapies) with the added benefits of weight loss, reduced SBP and a low risk of hypoglycemia; but at a cost of an increased risk of GTI. • Combination therapies resulted in some of the largest reductions in HbA1c and may be appropriate for patients requiring profound (>1%) HbA1c reductions after failing optimized metformin.
Patil,2012 **[88]** **Meta-Analysis of Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus**	**Fragestellung** The aim of this meta-analysis was to determine the effects of DPP4 inhibitors on CV events by analyzing all relevant randomized controlled trials (RCTs) of patients with type 2 DM treated with DPP4 inhibitor monotherapy versus other oral hypoglycemic agents or placebo.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ II Intervention/ Komparator: DPP4 inhibitor monotherapy versus other oral hypoglycemic agents or placebo Endpunkt: adverse CV side effects (death from CV causes, nonfatal myocardial infarction or acute coronary syndrome, stroke, heart failure, and arrhythmias Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1980 to September 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 18 RCTs (8,544 patients → (4,998 randomized to a DPP4 inhibitor and 3,546 to placebo) Quality Assessment/Risk of bias: Jadad criteria (Overall, included studies were of adequate methodologic quality (mean Jadad score 3.5 for included studies, 14 of 20 studies had a score ≥ 3).

Studies included for meta-analysis with basic characteristics of enrolled patients and details about drug therapy in dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and comparator arms

Study	Region	Mean Age (years)	Men	DPP4 Inhibitor	Dose (mg)	Comparator	Duration (weeks)	Study Size	Follow-Up (person-years)	Jada Scor
Bosi et al[14]	multiregional	53	59%	vildagliptin	50	metformin	24	1,179	28,296	2
DeFronzo et al[12]	multiregional	53	53%	alogliptin	12.5, 25	placebo	26	329	8,554	5
Pfützner et al[10]	multiregional	52	50%	saxagliptin	10	metformin	76	1,306	99,256	4
Williams-Herman et al[4]	multiregional	54	50%	sitagliptin	100	metformin	104	1,091	113,464	5
Aschner et al[13]	multiregional	56	48%	sitagliptin	100	metformin	24	1,050	25,200	5
Foley and Sreenan[11]	multiregional	55	59%	vildagliptin	50	sulfonylureas	104	1,092	113,568	4
Rosenstock et al[8]	multiregional	53	51%	saxagliptin	2.5, 5, 10	placebo	24	401	9,624	5
Schweizer et al[6]	multiregional	71	48%	vildagliptin	100	metformin	24	335	8,040	4
Chan et al[15]	multiregional	69	48%	sitagliptin	25, 50, 100	sulfonylureas	54	91	4,914	4
Schweizer et al[5]	multiregional	53	54%	vildagliptin	100	metformin	52	780	40,560	3
Pi-Sunyer et al[9]	multiregional	51	56%	vildagliptin	50, 100	placebo	24	354	8,496	3
Rosenstock et al[7]	multiregional	54	55%	vildagliptin	50	TZD	104	598	62,192	5
Foley et al[17]	North America	57	58%	vildagliptin	100	placebo	52	59	3,068	3
Unpublished[18]	Asia	61	72%	alogliptin	6.25, 12.5, 25, 50	voglibose, placebo	52	474	24,648	2
Unpublished[3]	multiregional	55	44%	saxagliptin	2.5, 5	placebo	24	365	8,760	2
Unpublished[16]	North America	55	39%	saxagliptin	5	metformin, placebo	116	36	4,176	2
Unpublished[20]	Asia	51	55%	saxagliptin	5	placebo	24	568	13,632	2
Unpublished[19]	Asia	48	56%	saxagliptin	5	placebo	24	213	5,112	2

TZD = thiazolidinediones

Ergebnisdarstellung

- 2,228 patients (44.6%) were treated with vildagliptin, 1,343 (26.9%) with saxagliptin, 772 with sitagliptin (15.4%), and 655 (13.1%) with alogliptin
- Overall, use of DPP4 inhibitors was associated with a lower risk of adverse CV effects (RR 0.48, 95% CI 0.31 to 0.75, p=0.001 and a lower risk of nonfatal myocardial infarction or acute coronary syndrome (RR 0.40, 95% CI 0.18 to 0.88, p=0.02)
- Subgroup analysis by the studied DPP4 inhibitors showed a significantly lower risk of adverse CV events with sitagliptin (RR 0.37, 95% CI 0.21 to 0.68, p=0.001) but not with saxagliptin (RR 0.64, 95% CI 0.23 to 1.76, p= 0.39), alogliptin (RR 1.73, 95% CI 0.21 to 13.93, p=0.61), or vildagliptin (RR 0.50, 95% CI 0.13 to 1.92, p=0.31; Figure 4).
- Risk of adverse CV events with DPP4 inhibitor therapy was not significantly different compared to placebo (RR 1.05, 95% CI 0.39 to 2.82, p= 0.92) but was significantly lower compared to metformin (RR 0.42, 95% CI 0.20 to 0.87, p=0. 02) and other oral hypoglycemic agents including sulfonylureas and thiazolidinediones (RR 0.33, 95% CI 0.16 to 0.67, p=0.002).
- In addition, studies with a duration of 52 weeks demonstrated a lower risk of adverse CV events with DPP4 inhibitor treatment compared to control (RR 0.37, 95% CI 0.21 to 0.63, p=0.0003), which was not seen in the subset of studies with 52 weeks of DPP4 inhibitor therapy (RR 0.78, 95% CI 0.38 to 1.60, p=0.50)
- Analysis without including studies that had no events in the 2 arms showed no change in effect size; the RR of major adverse CV side effects was 0.48 (95% CI 0.31 to 0.75, p=0.001). In analysis without including sitagliptin studies, the RR for major adverse CV side effects with other DPP4 inhibitors was 0.65 (95% CI 0.35 to 1.23, p= 0.19)

	compared to placebo or other oral hypoglycemic agents. • There was no significant heterogeneity within the group of pooled studies (I2 0%, p=0.68). The funnel plot did not show evidence for publication bias.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren ⇒ The present meta-analysis demonstrated a significant decrease in events when DPP4 inhibitors were compared to other type 2 DM glucose-lowering therapies, DPP4 inhibitors did not decrease events compared to placebo ⇒ Nevertheless, we cannot determine whether the difference between CV outcomes in our meta-analysis was due to decreased risks with DPP4 inhibitors or increased risks with active type 2 DM comparators (sulfonylureas, thiazolidinediones, metformin, etc.).
Orme, 2014 **[87]** **A systematic review and mixed-treatment comparison of dapagliflozin with existing anti-diabetes treatments for those with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea monotherapy**	**Fragestellung** The primary objective of this study was to estimate the relative effect of the novel agent dapagliflozin versus existing classes of anti-diabetes therapy on key outcomes of interest, including HbA1c, weight, systolic blood pressure, and hypoglycaemia, when used as add-on treatments to SUs for patients with T2DM inadequately controlled by SU monotherapy with diet and exercise.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ II Intervention/ Komparator: Pharmacological therapies that would be added to a SU in clinical practice when SU monotherapy does not provide adequate glycaemic control/ Active arms: Dual therapies of interest namely drugs/doses licensed in the EU, as a dual therapy in combination with a SU and as used in clinical practice Endpunkt: HbA1c, weight, systolic blood pressure, proportion (number) of patients experiencing at least 1 hypoglycaemia episode Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis April 2013) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs (k.A.) Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias → The quality assessment of the included studies indicated a low risk of bias overall
	Ergebnisdarstellung ⇒ **5 Studien:** DPP-4 inhibitors (3 studies), GLP-1 analogues (1 study) and SGLT2 inhibitors (1 study)

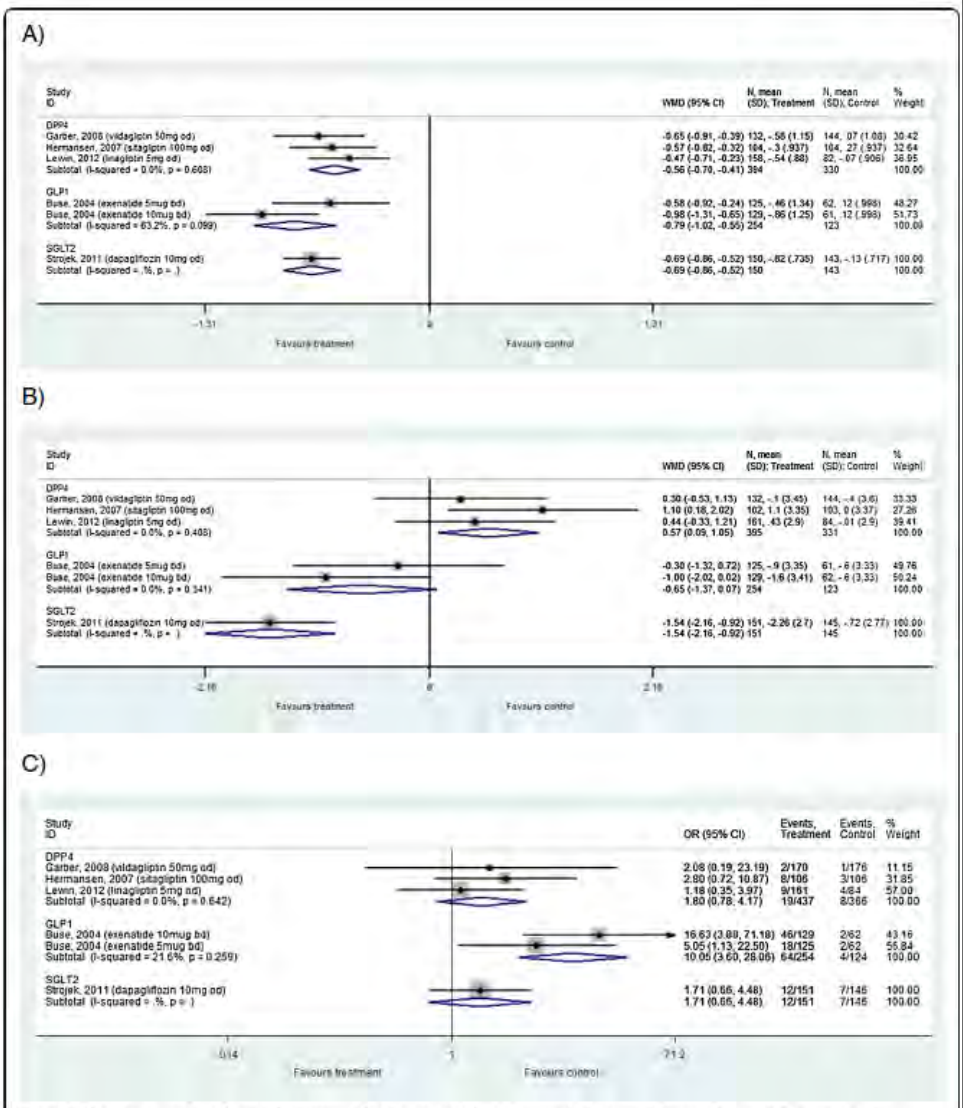


Figure 3 Direct meta-analysis forest plots versus placebo-control. A) HbA1c weighted mean difference, **B)** weight (kg) weighted mean difference, **C)** hypoglycaemia odds ratio; CI, confidence interval; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; GLP-1, glucagon-like peptide-1 analogues; N, number of patients; OR, odds ratio; SD, standard deviation; SGLT2, sodium glucose co-transporter 2 inhibitors; WMD, weighted mean difference.

Anmerkungen/Fazit der Autoren

- Dapagliflozin, the first-in-class SGLT2 inhibitor was compared with 2 classes of anti-diabetes treatments licensed in the EU for use as add-on therapy to SUs for patients with T2DM in the current NMAs.
- All 3 classes of treatment provided better short-term glycaemic control when used in combination with an SU compared to SU monotherapy, with no significant differences between classes. However, NMA revealed that there were differences between dapagliflozin and the other classes of treatment in terms of impact on weight (dapagliflozin compared to
- DPP-4 inhibitors) and incidence of hypoglycaemia (dapagliflozin compared to GLP-1 analogues).
- Careful consideration and comparison of drug class risk-benefits

should be made when selecting appropriate add-on drug combinations for the treatment of T2DM.

Hinweis FbMed

- This study was funded by Bristol-Myers Squibb Rueil-Malmaison, France and AstraZeneca, Brussels, Belgium. MO is a paid consultant of Bristol-Myers Squibb. PF, IDL, GW and MR are employees of Bristol-Myers Squibb. IDL and GW are also shareholders of Bristol-Myers Squibb. RT was an employee of AstraZeneca throughout the duration of the study.

Phung, 2013

[90]

Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis

Fragestellung

we conducted a systematic review andmeta-analysis to evaluate the effect of early combination pharmacotherapy in patients with diagnosed type 2 diabetes, compared to metformin monotherapy.

Methodik

Population: Pat. mit DM Typ II (newly diagnosed within 3months)

Intervention/ Komparator: combination regimen that includes metformin to metformin monotherapy

Endpunkt: A1c, FPG, hypoglycaemia, measures of insulin sensitivity or measures of pancreatic β-cell function

Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis Juli 2012)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 RCTs

Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Risk of Bias tool

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcomes assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Garber, 2002	+	?	+	+	?	?	+
Garber, 2003	+	+	+	+	?	+	+
Horton, 2004	+	?	+	+	?	+	+
Rosenstock, 2006	+	+	+	+	+	?	+
Stewart, 2006	?	?	+	+	?	?	+
Bosi, 2009	+	?	+	+	?	+	+
Perez, 2009	+	?	+	+	?	?	+
Williams-Herman, 2009	+	+	+	+	+	+	+
Chen, 2010	+	?	-	?	+	+	+
Borges, 2011	+	?	+	+	?	+	+
Kadaglou, 2011	?	?	-	+	?	?	+
Olansky, 2011	+	+	+	+	+	+	+
Pfutzner, 2011	+	+	+	+	+	+	+
Henry, 2012	+	+	+	+	?	+	+

Ergebnisdarstellung

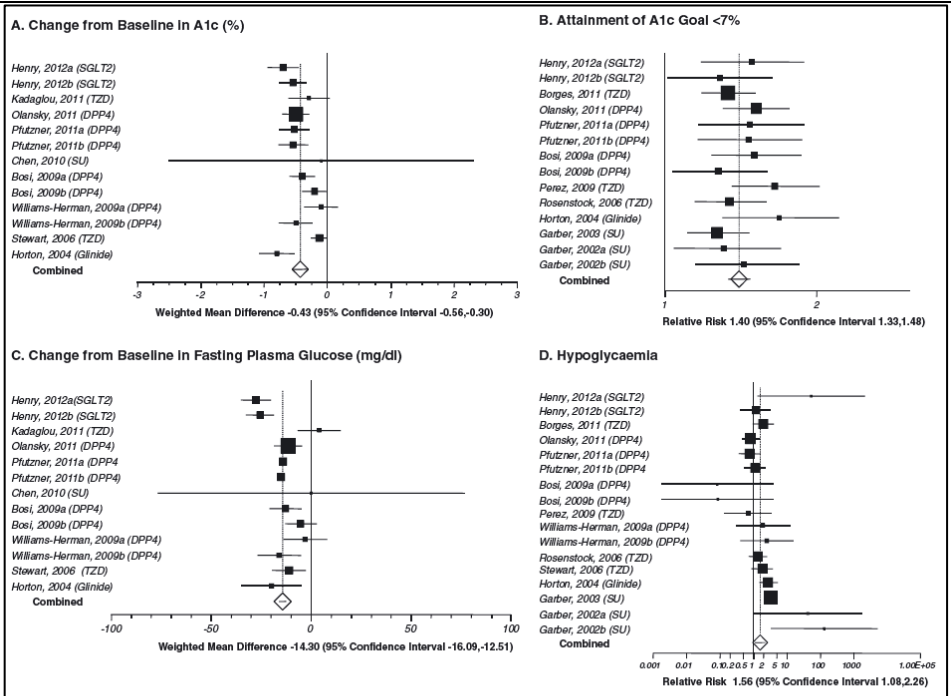


Figure 3. Results of meta-analysis of studies comparing early combination therapy with metformin to metformin monotherapy on change from baseline in glycosylated haemoglobin (A1c) (A), attainment of A1c goal <7% (B), change from baseline in fasting plasma glucose (C) and hypoglycaemia (D). Notes: Henry, 2012a and b [25] were two separate trials published within the same article. Other notations of a and b refer to different dosing arms of the combination therapy. Abbreviations: DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; SGLT-2, sodium glucose transporterase-2 inhibitor; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione.

- Combination therapy significantly reduced A1c compared to metforminmonotherapy [WMD−0.43% (−0.56 to−0.30)]
- Combination therapy significantly increased the attainment of goal A1c compared to metformin monotherapy [RR 1.40 (1.33–1.48)] → Neither heterogeneity (I^2 =0%) nor publication bias (Egger's p-value=0.23) was detected.
- Combination therapy significantly reduced FPG compared to metformin monotherapy [WMD −14.30 mg/dl (−16.09 to −12.51)]
- A significant increase in the risk of hypoglycaemia was found with combination therapy in comparison to metformin monotherapy [RR 1.56 (1.08–2.26)] A moderate level of heterogeneity was found (I^2 =52.7%) although publication bias was not detected (Egger's p-value=0.55). In a sensitivity analysis whereby SUs and glinides were excluded (13 comparisons analysed), the risk of hypoglycaemia was no longer significantly increased in the combination group compared tometformin monotherapy [RR 1.20 (0.91–1.56)].

Anmerkungen/Fazit der Autoren

- The results of this meta-analysis suggest that the use of combination therapy versus metformin monotherapy upon initiation of pharmacologic therapy in type 2 diabetes is beneficial in improving glycaemic outcomes.
- The studies that were included in the analysis had an inconsistent definition of treatment-naive, with some studies allowing patients to

	be included even if they had use of antidiabetic drugs in the distant past.
	Anmerkung FB-Med: O. J. P. and D. M. S. (who designed the study) have received grant funding fromMerck & Co, Inc. S. S. E. and S. N. R. are employees of Merck & Co, Inc.
Poolsup,2012 **[91]** **Efficacy of Various Antidiabetic Agents as Add-On Treatments to Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis**	**Fragestellung** Our paper was aimed at determining the efficacy of combination therapy of metformin with any antidiabetic agents in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone

Methodik

Population: Pat. mit DM Typ II

Intervention/ Komparator: metformin alone compared with two different antidiabetic drugs in combination with metformin

Endpunkt: HbA1c

Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (k.A. zum Suchzeitraum)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 RCTs (k.A.)

Quality Assessment/Risk of bias: Jadad's scale

Studie		Quality Score
1	Scott et al.	3
2	Bolli et al.	3
3	Charbonnel	5
4	Garber et	4
5	Umpierrez	2
6	Hamann et	4
7	Derosa et	5
8	Kvapil et al.	3

Ergebnisdarstellung

<u>Medikamentenvergleiche</u>

1. thiazolidinediones (TZDs) vs. dipeptidyl peptidase IV inhibitors (DPP IV inhs) (n=2 Studien)
2. TZDs vs. sulphonylureas (SUs) (n=4 Studien)
3. pioglitazone versus rosiglitazone (n=1 Studie)

4. biphasic insulin aspart 30 versus glibenclamide (n=1 Studie)

HbA1c

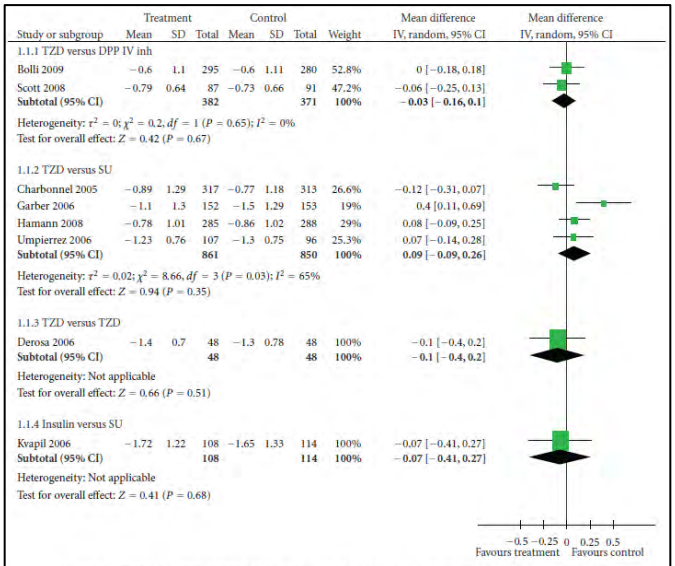


FIGURE 1: Effects of various antidiabetic agents on HbA1c as an add-on treatment to metformin in T2DM.

FPG

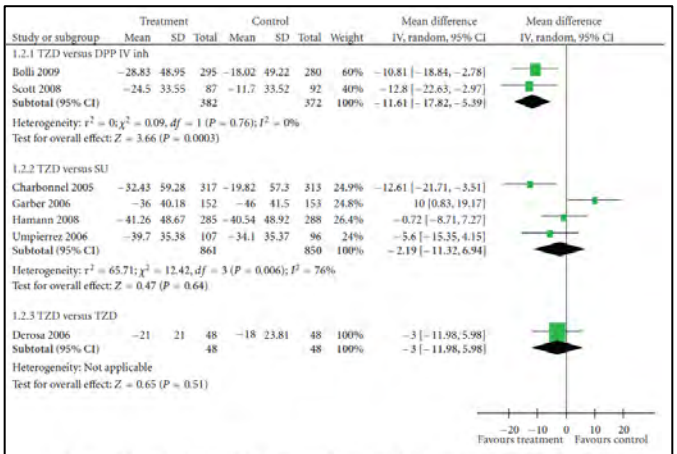


FIGURE 2: Effects of various antidiabetic agents on FPG as an add-on treatment to metformin in T2DM.

FPI

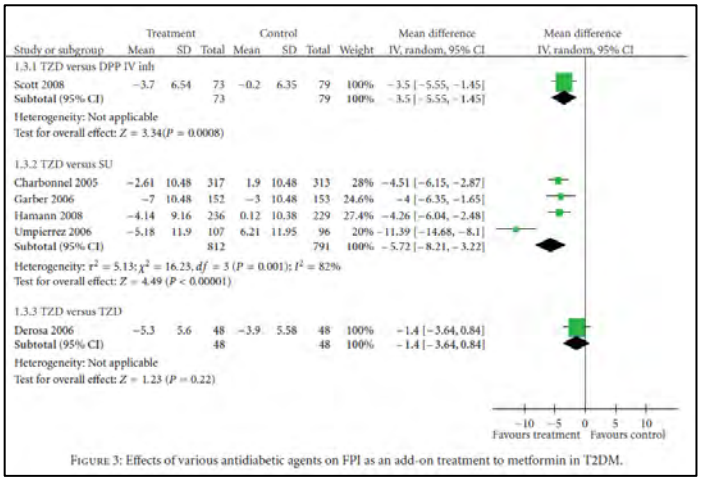


FIGURE 3: Effects of various antidiabetic agents on FPI as an add-on treatment to metformin in T2DM.

	Anmerkungen/Fazit der Autoren • The results of this analysis suggest that TZDs were as effective as DPP IV inhs in reducing HbA1c value in type 2 diabetes patients who had been treated with metformin alone. • However, FPG better improved with TZDs than with DPP IV inhs. From its mechanism of actions, TZDs may reduce FPI more than does DPP IV inhs. • Given the limitations of the published data, large sample size, high quality, randomized controlled trials of combination treatment withmetformin, and other agents are warranted.
Price, 2015 [92] **Comparative cardiovascular morbidity and mortality in patients taking different insulin regimens for type 2 diabetes: a systematic review**	**Fragestellung** evaluated the incidence of CV morbidity and mortality in adults with type 2 diabetes taking different insulin regimens
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ II Intervention/ Komparator: k.A. Endpunkt: **Primär:** incidence of CV (fatal and/or non-fatal myocardial infarction (MI), fatal and/or non-fatal stroke, CV death, and major acute coronary event (MACE) as defined by the studies reviewed. **Sekundär:** all-cause mortality Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis Februar 2014) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 Studien (2 RCTs & 6 Kohortenstudien) Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Risk of Bias tool (RCTs) und Newcastle-Ottawa Scale (Kohortenstudien)

Appendix C. Assessment of RCTs for risk of bias using the Cochrane risk of bias tool

Study	Random sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding of participants and personnel?	Blinding of outcome assessment?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?	Overall risk of bias
Raz et al., 2009	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	No	High
UGDP, 1982	Yes	Unclear	Yes	Yes	No	Yes	No	High

Appendix D. Assessment of cohort studies for risk of bias using the Newcastle-Ottawa Scale

	Selection				Comparability	Outcome			Score
Study	Represent-ativeness of exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Comparability of cohorts on the basis of design or analysis (* if adjusted for HbA1c, * if multiple factors)	Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcome to occur? (>2 years)	Adequacy of follow-up of cohorts	Overall risk of bias
Gamble et al., 2010	Truly representative*	Same community*	Secure record: insulin prescription records from community pharmacies (total cumulative insulin exposure)*	Yes*	Age, sex, chronic disease score, severity of diabetes, oral diabetes medications, selected medications, hospital admission 1 year prior to insulin exposure*	Record linkage: vital statistics and ICD-9 codes*	Yes*	Complete follow-up*	8
Hall et al., 2012	Truly representative*	Same community*	Secure record: insulin prescription records from general practitioner (>1 insulin prescriptions required)*	Yes*	Age, sex, diabetes duration, escalation 2004-2007, cholesterol, BMI, smoking status, eGFR, history of vascular disease and its risk factors (hyperlipidaemia, body mass index, smoking status, estimated GFR, microalbuminuria), oral diabetes medications and cardiovascular therapies, year of starting insulin, most recent HbA1c**	Record linkage: Read codes from general practitioner records*	Yes*	Complete follow-up*	9
Juhaeri et al., 2009	Truly representative*	Same community*	Secure record: insulin prescription records from community pharmacies (number of insulin prescriptions required not stated)*	No	Age, sex, history of hypertension, history of dislipidaemia, days supply, duration of diabetes *	Record linkage: ICD-9CM codes*	No	Complete follow-up*	6
Kress et al., 2012	Truly representative*	Same community*	Secure record: insulin prescription records from general practitioner (1 or more insulin prescriptions required)*	No	Age, sex, region, urban residency, diabetologist care, private health insurance, Charlson comorbidity score, hypertension, hyperlipidaemia, depression, co-medication with insulin, previous treatment with regular insulin, co-medication with oral diabetes medications, co-medication with antihypertensives, lipid-lowering drugs, antithrombotic agents, baseline microvascular complications*; HbA1c adjustment in sensitivity analysis*	Record linkage: ICD-10 codes*	Yes*	Complete follow-up*	8

Ergebnisdarstellung

Study/trial or database	Study population	Insulin exposures	Patients (n)	Study period (mean follow-up (months))
Randomised clinical trials				
Raz *et al*[14] (HEART2D)	Patients with T2DM +recent MI	Insulin lispro NPH insulin or insulin glargine	557 558	2002–2005 (32)
UGDP[15]	Incident T2DM	Fixed: U-80 Lente Iletin insulin (10, 12, 14 or 16 U/day) Variable: U-80 Lente Iletin insulin or other insulins, as much as required to maintain 'normal' glucose control (minimum 5 U/day)	210 204	1961–1975 (150)
Cohort studies				
Gamble *et al*[16] (Saskatchewan Health)	New users of insulin	Low exposure: <3 rx's/year Moderate exposure: 3<12 rx's/year (<1 vial/month) High exposure: ≥12 rx's/year (<1 vial/month)	1443	1991–1996 (61)
Hall *et al*[17] (The Health Information Network)	New users of insulin	Premixed insulin (after 2 or 3 baseline OADs) NPH insulin (after 2 or 3 baseline OADs) Basal insulin (after 2 or 3 baseline OADs)	1399 601 1427	2000–2008 (43)
Juhaeri *et al*[18] (PharMetrics)	T2DM and new users of insulin	Insulin glargine monotherapy Insulin glargine+other insulins Other insulin regimen (lispro, aspart, regular, premixed or mixed) Long-acting/intermediate-acting insulin (ultralente, NPH, lente)	11 534 16 540 30 979 6566	2001–2007 (NR)
Kress *et al*[19] (IMS Disease Analyzer)	T2DM and new users of insulin glulisine and regular insulin	Insulin glulisine Regular human insulin	952 11 157	2004–2010 (42)
Rathmann and Kostev[20] (IMS Disease Analyzer)	New users of insulin aspart and regular insulin	Insulin aspart (rapid-acting) Regular human insulin (short-acting)	3154 3154	2000–2011 (42)
Rhoads *et al*[21] (IMS Disease Analyzer)	T2DM and new users of insulin glargine and NPH insulin	Insulin glargine NPH insulin	14 730 5461	2001–2005 (24)

2 RCTs (HEART2D trial & UGDP study)

- no statistically significant differences in CV outcomes reported in the HEART2D trial or the UGDP study
- no statistically significant differences in all-cause mortality reported in the HEART2D trial (RR=1.00, 95% CI 0.69 to 1.45) or the UGDP study (RR=1.03, 95% CI 0.74 to 1.44

<u>HEART2D:</u>

- o no differences in the risk of non-fatal MI (RR=1.06, 95% CI 0.73 to 1.53), fatal MI (RR=1.00, 95% CI 0.45 to 2.21), and non-fatal or fatal MI (RR=1.00, 95% CI 0.72 to 1.39).
- o number of patients who experienced a stroke (n=37) → no between-group differences in the risk of a nonfatal stroke (RR=1.19, 95% CI 0.62 to 2.29), fatal stroke (RR=1.50, 95% CI 0.25 to 8.96), and non-fatal or fatal stroke (RR=1.18, 95% CI 0.62 to 2.23).
- o The RR of CV death in the HEART2D trial was 1.05 (95% CI 0.70 to 1.58) and 1.00 (95% CI 0.63 to 1.57) in the UGDP trial

<u>UGDP study:</u>

	o similar results for the risk of a fatal or non-fatal MI (RR=1.03, 95% CI 0.70 to 1.51), non-fatal MI (RR=1.00, 95% CI 0.62 to 1.60) and fatal MI alone (RR=1.12, 95% CI 0.52 to 2.39) o The RR of CV death in the UGDP trial was 1.00 (95% CI 0.63 to 1.57) <u>6 Kohortenstudien</u> ⇒ (n= 4 Kohortenstudien): a statistically significant difference in the risk of a non-fatal or fatal MI: insulin aspart versus regular insulin (HR=0.69, 95% CI 0.54 to 0.88) and NPH insulin versus other basal insulin regimens (HR=1.39, 95% CI 1.14 to 1.69). ⇒ (n=3 Kohortenstudien:) Fatal+non-fatal stroke was evaluated for five different insulin-exposure contrasts of which two exposure contrasts indicated risk differences in fatal+non-fatal stroke: other insulin regimen versus long-acting/ intermediate-acting insulin (HR=1.20, 95% CI 1.04 to 1.40) and insulin aspart versus regular human insulin (HR=0.58, 95% CI 0.45 to 0.74). ⇒ (n= 1 Kohortenstudie): no statistically significant difference in the risk of MACE among users of different insulin regimens ⇒ (n= 1 Kohortenstudie): Only one cohort study, Gamble and colleagues, included all-cause mortality as an outcome of interest. They found a dose– response relationship whereby more insulin exposure was associated with a higher risk of mortality
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • This systematic review documents a lack of high-quality evidence examining CV outcomes of different insulin regimens used to treat patients with type 2 diabetes. • none of the included studies examined CV risk across identical exposure categories • We found no clear pattern of harm or benefit for any particular insulin regimen. • Results from the included RCTs must be interpreted **with caution** given their susceptibility to bias and lack of generalisability to today's type 2 diabetes population. For example, treatment algorithms for type 2 diabetes and insulin formulations have changed substantially since the UGDP was completed over 30 years ago. Furthermore, the HEART2D trial was conducted in a specific high-risk post-MI population.
Rys, 2015 [94] **Systematic review and meta-analysis of randomized**	**Fragestellung** We performed a systematic review combining all data from randomized clinical trials (RCTs) in T2DM to compare efficacy and safety outcomes of IGlar with several other insulin regimens in order to make synthetic and

clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus	reliable conclusions.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ II Intervention/ Komparator: comparing IGlar, added to OAD or/and in combination with bolus insulin, with human insulin (NPH) or insulin detemir (IDet) in the same regimens, as well as with premixed insulin (MIX) Endpunkt: **Primär:** HbA1c level; overall, severe or nocturnal hypoglycemic events, **Sekundär:** glycemic control, Treatment satisfaction, quality of life, weight, AE, SAE Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis Dezember 2012) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 28 Studien (k.A.) Quality Assessment/Risk of bias: Jadad scale → The credibility of included RCTs, assessed according to the Jadad scale, oscillated between 1 and 3 points on the 5-point scale and was mainly downgraded due to the lack of double blinding
	Ergebnisdarstellung **<u>IGlar versus NPH</u>** <u>Glycemic control:</u> ⇒ <u>basal + OAD</u> regimen demonstrated a favorable effect of IGlar over NPH with respect to target HbA1c without nocturnal hypoglycemia (2 RCTs; RR = 1.32 [1.09, 1.59]), while the mean reduction in HbA1c level was comparable in both arms (9 RCTs; WMD = -0.03 % [-0.10, 0.04] (-0.3 mmol/mol [-1.1; 0.4])) ⇒ No difference between IGlar and NPH, both in combination with prandial insulin, was observed with respect to the mean reduction of HbA1c (2 RCTs; WMD = 0.02 % [-0.30, 0.35] (0.2 mmol/mol [-3.3; 3.8])) as well as the number of T2DM patients achieving target HbA1c (1 RCT; RB = 1.14 [0.91; 1.44]) <u>Hypoglycemia:</u> ⇒ Meta-analysis of five studies assessing IGlar in comparison with NPH, both added to OAD, revealed a borderline difference toward lower risk of overall hypoglycemia in patients treated with IGlar (RR = 0.92 [0.84, 1.001]). ⇒ Moreover, <u>IGlar + OAD</u> significantly reduced number of patients experiencing symptomatic (6 RCTs; RR = 0.89 [0.83, 0.96]) and nocturnal events (6 RCTs; RR = 0.63 [0.51; 0.77]). The risk of severe hypoglycemia was comparable between interventions (5 RCTs; RR = 0.76 [0.47, 1.23]) ⇒ Meta-analysis of the 2 RCTs assessing basal + bolus scheme

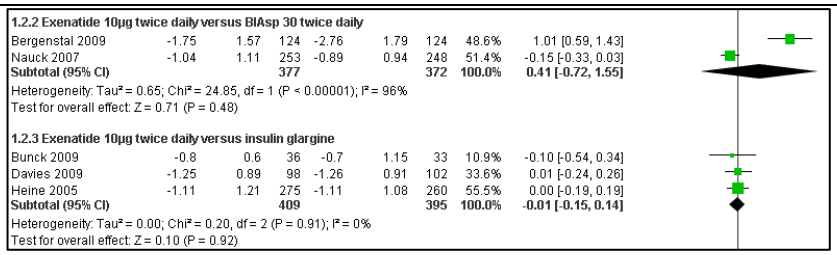
	demonstrated less frequent nocturnal hypoglycemic events in patients treated with IGlar as compared to protamine insulin (RR = 0.77 [0.63, 0.94]). Additionally, a tendency toward lower risk of severe hypoglycemic events was shown in patients treated with IGlar (RR = 0.22 [0.05, 1.02]) Weight gain: ⇒ IGlar and NPH did *not differ significantly* with respect to weight gain when administered within basal + OAD or basal + bolus ± OAD regimens Treatment satisfaction and quality of life: ⇒ superior treatment satisfaction of IGlar over NPH, both added to OAD (1 RCT; WMD = 0.60 [0.07; 1.13]) Safety: ⇒ *No difference* with regard to the risk of adverse events related to study drug and the risk of study discontinuations due to adverse events. ⇒ Only single cases of mortality were reported in two RCTs comparing IGlar + OAD with NPH + OAD (2 RCTs) ⇒ both basal insulins in basal + OAD scheme with no differences between treatment arms (1 RCT) **IGlar versus premixed insulins (MIX)** Glycemic control: ⇒ significantly more patients treated with IGlar + OAD achieved target HbA1c without nocturnal hypoglycemia when compared to MIX monotherapy (1 RCTS; RR = 1.61 [1.22, 2.13]) ⇒ IGlar combined with OADs exerted a greater reduction in mean level of HbA1c (3 RCTs; WMD = -0.36 % [-0.54, -0.18] (-3.9 mmol/mol [-5.9; -2.0])) and was associated with a higher chance of reaching target HbA1c (2 RCTs; RR = 1.49 [1.03, 2.16]). ⇒ MIX + OAD provided larger reduction of HbA1c (5 RCTs; WMD = 0.26 % [0.12, 0.40] (2.8 mmol/mol [1.3, 4.4])) and allowed to achieve target HbA1c in a higher number of patients (5 RCTs; RR = 0.79 [0.66, 0.94]). ⇒ Meta-analysis of five studies demonstrated that IGlar added to prandial insulin compared with MIX ± OAD showed a trend toward lower mean HbA1c (WMD -0.19 % [-0.43,0.06] (-2.1 mmol/mol [-4.7, 0.7])) and was associated with a higher percentage of patients who reached target HbA1c (RR = 1.26 [1.12, 1.42]). Hypoglycemia: ⇒ A meta-analysis of two studies comparing IGlar + OAD versus MIX monotherapy demonstrated *no difference* between groups with

	respect to the risk of overall hypoglycemia (RR = 0.90 [0.78; 1.04]) ⇒ significantly lower number of symptomatic (2.62 vs. 5.73 events/patient-year; p\0.001) as well as nocturnal (0.051 vs. 1.04 events/ patient-year; p\0.05) hypoglycemic events in IGlar group (1 RCT) ⇒ IGlar as compared to MIX, both administered together with OAD, demonstrated lower risk of overall (3 RCTs; RR = 0.88 [0.82, 0.95]) and symptomatic hypoglycemia (3 RCTs; RR = 0.75 [0.68, 0.83]) → *no differences* were found with respect to the risk of nocturnal (2 RCTs; RR = 1.01 [0.90, 1.14]) and severe events (5 RCTs; RR = 0.86 [0.30, 4.43]) ⇒ IGlar added to prandial insulin when compared to MIX ± OAD therapy demonstrated similar impact with respect to all assessed hypoglycemic endpoints including overall (2 RCTs; RR = 1.01 [0.93; 1.10]), symptomatic (2 RCTs; RR = 1.02 [0.95; 1.10]), severe (5 RCTs; RR = 0.74 [0.46, 1.20]), and nocturnal events (3 RCTs; RR = 0.98 [0.87; 1.10]) <u>Weight gain:</u> ⇒ Meta-analysis of three RCTs comparing IGlar added to OAD with MIX monotherapy demonstrated comparable weight gain in both groups (WMD = -2.02 kg [-5.11; 1.07]), although this result has limited credibility due to a significant between-study heterogeneity (p = 0.03) ⇒ lower mean body weight gain in patients receiving IGlar + OAD than in those who were on MIX ? OAD therapy (3 RCTs; WMD = -1.27 kg [-1.56, -0.97]) ⇒ IGlar combined with prandial insulin provided comparable effect on weight gain as MIX ± OAD (5 RCTs; WMD = 0.37 kg [-0.20; 0,94]) <u>Treatment satisfaction and quality of life:</u> ⇒ *no evidence* was found for the difference in overall treatment satisfaction or quality of life between IGlar and MIX <u>Safety:</u> ⇒ No evidence for the difference between IGlar and MIX with respect to both overall adverse events and treatment associated adverse events was found regardless of treatment schemes that were directly compared. ⇒ The proportion of premature withdrawals due to adverse events was lower in IGlar + OAD group when compared to MIX + OAD (5 RCTs; RR = 0.41 [0.22, 0.76]), but not to MIX monotherapy (2 RCTs; RR = 0.52 [0.13, 1.99]) ⇒ Comparable number of withdrawals due to adverse events was observed for the comparison between IGlar + bolus ± OAD vs. MIX ±

	OAD (4 RCTs; RR = 1.44 [0.63, 3.28]). ⇒ IGlar decreased the number of severe adverse events when used with OAD (3 RCTs; RR = 0.71 [0.52, 0.98]), but not as adjunctive to prandial insulin (5 RCTs; RR = 1.05 [0.78, 1.42]) **<u>IGlar versus IDet</u>** <u>Glycemic control:</u> ⇒ no difference between IGlar and IDet, both added to OAD, with respect to proportion of patients reaching target HbA1c level with either no overall (RR = 1.05 [0.83, 1.35]) or symptomatic hypoglycemic events (RR = 1.07 [0.87, 1.33]) → Meta-analysis of both RCTs demonstrated comparable reduction in mean HbA1c in both groups (WMD = 0.05 % [-0.07, 0.16] (0.5 mmol/mol [-0.8, 1.7])) ⇒ *no evidence* for overall hypoglycemia (1 RCT; RR = 1.41 [1.12, 1.78]) and no difference between interventions with respect to the number of patients achieving target HbA1c without symptomatic hypoglycemia (1 RCT; RR = 1.21 [0.75, 1.95]) ⇒ IGlar was associated with a larger reduction in mean HbA1c level (2 RCTs; WMD = -0.25 % [-0.40, -0.09] (-2.7 mmol/mol [-4.4; 1.0])) and allowed to reach a target HbA1c level (\7 % (53 mmol/mol)) by significantly more patients when compared to IDet (2 RCTs; RR = 1.23 [1.03, 1.47]) <u>Hypoglycemia:</u> ⇒ The risk of hypoglycemia in patients treated with both LAA added to OAD was comparable with respect to overall (1 RCT, RR = 1.05 [0.93, 1.19]), symptomatic (2 RCTs; RR = 0.99 [0.90, 1.08]), severe (2 RCTs; RR = 1.31 [0.70, 2.45]) and nocturnal hypoglycemic events (1 RCT; RR = 0.98 [0.77, 1.24]). ⇒ Both LAA administered according to basal + bolus ± OAD regimen were associated with comparable risk of overall, symptomatic, severe and nocturnal hypoglycemic episodes. <u>Weight gain:</u> ⇒ Meta-analysis of two RCTs comparing IGlar versus IDet, both added to OAD therapy, demonstrated higher body weight gain in IGlar group (WMD = 0.77 kg [0.44, 1.11]) ⇒ IGlar was also associated with a higher body weight increase as compared to IDet, when both analogs were administered together with prandial insulins (2 RCTs; WMD = 1.24 kg [0.59, 1.89]) <u>Treatment satisfaction and quality of life:</u> ⇒ One study comparing both LAA in basal + OAD regimen reported that IGlar was associated with a higher treatment satisfaction when compared to IDet as measured with DTSQ questionnaire (for overall

	result p\0.001), but no difference was shown when measured with DSC-R, WHO- 5 Well Being and HFS questionnaires <u>Safety:</u> ⇒ significantly lower in IGlar group as compared to IDet, when both interventions were administered in addition to OAD therapy (RR = 0.40 [0.24, 0.69]), but not as adjuncts to bolus insulin (RR = 0.54 [0.22; 1,32]) ⇒ risk of serious adverse events did *not differ* between both LAA administered either together with OAD (1 RCT; RR = 1.26 [0.87, 1.83]) or in combination with prandial insulin (2 RCTs; RR = 0.71 [0.43, 1.16]). ⇒ comparable risk between IGlar and IDet in basal + bolus regimens with respect to overall adverse events (2 RCTs; RR = 1.02 [0.94, 1.21]) ⇒ lower risk of application site reactions in IGlar group as compared to IDet (2 RCTs; RR = 0.22 [0.07; 0.55])
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Although available evidence did not allow us to compare IGlar + bolus with NPH + bolus, the analysis of individual endpoints demonstrated comparable reduction of HbA1c in each arm, but with concomitantly lower rate of symptomatic and nocturnal hypoglycemia in IGlar group • In conclusion, for the majority of examined efficacy and safety outcomes, IGlar use in T2DM patients was superior or at least non-inferior to the alternative insulin treatment options
	Hinweis FbMed ⇒ P.R, P.W, A.R-S. and G.N. are employees of HTA Consulting, the company that received grant from Sanofi Poland for this project. HTA Consulting received also grants from Novo Nordisk Pharma Poland for other scientific projects. J.L and A.S. are employees of Sanofi Poland. MTM received remuneration for lectures and Advisory Board membership.
Shyangdan, 2010 [97] **Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis**	**Fragestellung** This review aims to investigate the effectiveness of GLP-1 analogues in patients with type 2 diabetes mellitus who are not achieving satisfactory glycaemic control with one or more oral glucose lowering drugs.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ II Intervention/ Komparator: compared a GLP-1 analogue with a placebo, insulin, an oral glucose lowering agent, or another GLP- 1 analogue, in

	dual or triple therapy Endpunkt: **Primär:** HbA1c, weight change and adverse effects, including hypoglycaemia; **Sekundär:** BP (blood pressure), FPG (fasting blood glucose) and PPG (post-prandial glucose), plasma lipids, beta cell function, and health related quality of life Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis Juli 2010) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 28 RCTs Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias → Studies were mainly of *moderate to high quality*, with most studies fulfilling five to seven of the seven quality criteria → Four studies only fulfilled four of the criteria, while ten fulfilled five criteria, seven fulfilled six criteria, and seven fulfilled seven criteria. Many studies had one or more arms with losses to follow-up of 20% or more.
	Ergebnisdarstellung Vergleiche: 1. albiglutide and taspoglutide against placebo 2. exenatide against placebo, insulin, glibenclamide, rosiglitazone; 3. exenatide twice daily against exenatide once weekly 4. exenatide once weekly against sitagliptin and pioglitazone 5. liraglutide against placebo, exenatide, glimepiride, rosiglitazone, sitagliptin and insulin glargine The results showed that GLP-1 agonists are effective in improving glycaemic control and promoting weight loss, with a low risk of hypoglycaemia, and can be an alternative to immediate insulin in patients failing on combined oral glucose lowering agents. 1. <u>Change in HbA1c (%): GLP-1 agonists versus active comparators (anderen Studien nicht mit aufgeführt, da Evidenz ausschließlich auf einer RCT basiert)</u> ⇒ Results varied against active comparators. Liraglutide 1.8 mg daily was superior to glargine, rosiglitazone 4 mg daily, sitagliptin 100 mg daily and exenatide 10 µg twice daily. Exenatide 10 µg twice daily was equivalent to both insulin and rosiglitazone 4 mg twice daily, taking differences in HbA1c of less than 0.5% as being not clinically significant. Long acting exenatide (2 mg weekly) was superior to exenatide 10 µg twice daily, glargine, sitagliptinand pioglitazone 45 mg daily.

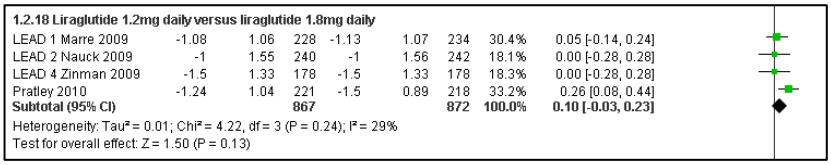


1.2.2 Exenatide 10µg twice daily versus BIAsp 30 twice daily								
Bergenstal 2009	-1.75	1.57	124	-2.76	1.79	124	48.6%	1.01 [0.59, 1.43]
Nauck 2007	-1.04	1.11	253	-0.89	0.94	248	51.4%	-0.15 [-0.33, 0.03]
Subtotal (95% CI)			**377**			**372**	**100.0%**	**0.41 [-0.72, 1.55]**

Heterogeneity: Tau² = 0.65; Chi² = 24.85, df = 1 (P < 0.00001); I² = 96%
Test for overall effect: Z = 0.71 (P = 0.48)

1.2.3 Exenatide 10µg twice daily versus insulin glargine								
Bunck 2009	-0.8	0.6	36	-0.7	1.15	33	10.9%	-0.10 [-0.54, 0.34]
Davies 2009	-1.25	0.89	98	-1.26	0.91	102	33.6%	0.01 [-0.24, 0.26]
Heine 2005	-1.11	1.21	275	-1.11	1.08	260	55.5%	0.00 [-0.19, 0.19]
Subtotal (95% CI)			**409**			**395**	**100.0%**	**-0.01 [-0.15, 0.14]**

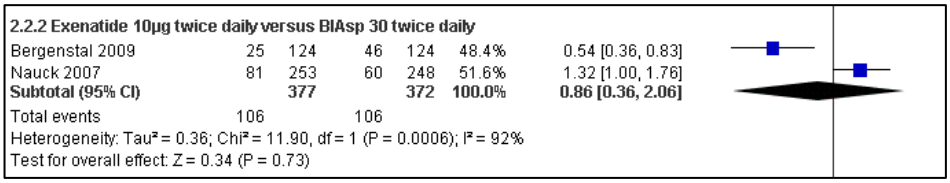
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.20, df = 2 (P = 0.91); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.10 (P = 0.92)



1.2.18 Liraglutide 1.2mg daily versus liraglutide 1.8mg daily								
LEAD 1 Marre 2009	-1.08	1.06	228	-1.13	1.07	234	30.4%	0.05 [-0.14, 0.24]
LEAD 2 Nauck 2009	-1	1.55	240	-1	1.56	242	18.1%	0.00 [-0.28, 0.28]
LEAD 4 Zinman 2009	-1.5	1.33	178	-1.5	1.33	178	18.3%	0.00 [-0.28, 0.28]
Pratley 2010	-1.24	1.04	221	-1.5	0.89	218	33.2%	0.26 [0.08, 0.44]
Subtotal (95% CI)			**867**			**872**	**100.0%**	**0.10 [-0.03, 0.23]**

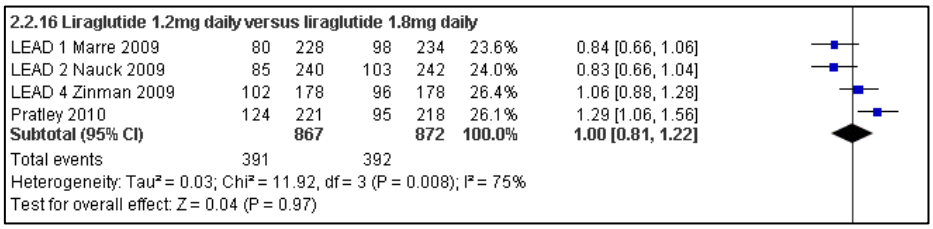
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 4.22, df = 3 (P = 0.24); I² = 29%
Test for overall effect: Z = 1.50 (P = 0.13)

2. <u>Percentage of patients achieving HbA1c ≤7% GLP-1 agonists versus active comparators (anderen Studien nicht mit aufgeführt, da Evidenz ausschließlich auf einer RCT basiert</u>



2.2.2 Exenatide 10µg twice daily versus BIAsp 30 twice daily						
Bergenstal 2009	25	124	46	124	48.4%	0.54 [0.36, 0.83]
Nauck 2007	81	253	60	248	51.6%	1.32 [1.00, 1.76]
Subtotal (95% CI)		**377**		**372**	**100.0%**	**0.86 [0.36, 2.06]**
Total events	106		106			

Heterogeneity: Tau² = 0.36; Chi² = 11.90, df = 1 (P = 0.0006); I² = 92%
Test for overall effect: Z = 0.34 (P = 0.73)

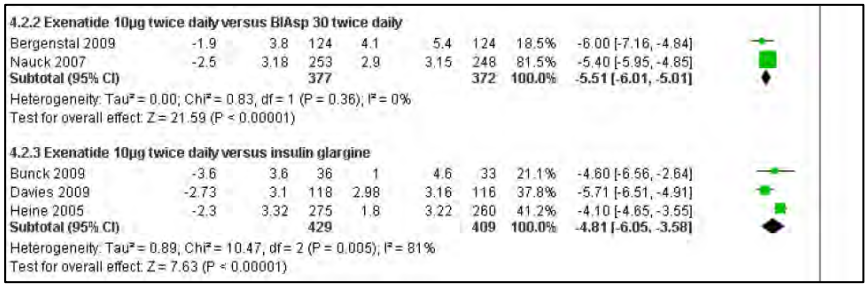


2.2.16 Liraglutide 1.2mg daily versus liraglutide 1.8mg daily						
LEAD 1 Marre 2009	80	228	98	234	23.6%	0.84 [0.66, 1.06]
LEAD 2 Nauck 2009	85	240	103	242	24.0%	0.83 [0.66, 1.04]
LEAD 4 Zinman 2009	102	178	96	178	26.4%	1.06 [0.88, 1.28]
Pratley 2010	124	221	95	218	26.1%	1.29 [1.06, 1.56]
Subtotal (95% CI)		**867**		**872**	**100.0%**	**1.00 [0.81, 1.22]**
Total events	391		392			

Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 11.92, df = 3 (P = 0.008); I² = 75%
Test for overall effect: Z = 0.04 (P = 0.97)

3. <u>Weight changes (kg): GLP-1 agonists versus active comparators (anderen Studien nicht mit aufgeführt, da Evidenz ausschließlich auf einer RCT basiert</u>

⇒ Exenatide and liraglutide caused greater weight loss than all active comparators, most of which led to weight gain. Weight loss was independent of nausea. A study that followed trial patients for longer has shown that temporal patterns of weight loss can vary amongst patients.

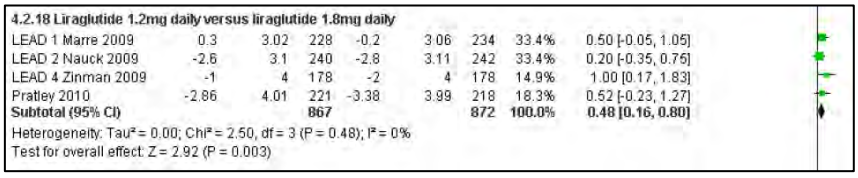


4.2.2 Exenatide 10µg twice daily versus BIAsp 30 twice daily								
Bergenstal 2009	-1.9	3.8	124	4.1	5.4	124	18.5%	-6.00 [-7.16, -4.84]
Nauck 2007	-2.5	3.18	253	2.9	3.15	248	81.5%	-5.40 [-5.95, -4.85]
Subtotal (95% CI)			**377**			**372**	**100.0%**	**-5.51 [-6.01, -5.01]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.83, df = 1 (P = 0.36); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 21.59 (P < 0.00001)

4.2.3 Exenatide 10µg twice daily versus insulin glargine								
Bunck 2009	-3.6	3.6	36	1	4.6	33	21.1%	-4.60 [-6.56, -2.64]
Davies 2009	-2.73	3.1	118	2.98	3.16	116	37.8%	-5.71 [-6.51, -4.91]
Heine 2005	-2.3	3.32	275	1.8	3.22	260	41.2%	-4.10 [-4.65, -3.55]
Subtotal (95% CI)			**429**			**409**	**100.0%**	**-4.81 [-6.05, -3.58]**

Heterogeneity: Tau² = 0.89; Chi² = 10.47, df = 2 (P = 0.005); I² = 81%
Test for overall effect: Z = 7.63 (P < 0.00001)



4.2.18 Liraglutide 1.2mg daily versus liraglutide 1.8mg daily								
LEAD 1 Marre 2009	0.3	3.02	228	-0.2	3.06	234	33.4%	0.50 [-0.05, 1.05]
LEAD 2 Nauck 2009	-2.6	3.1	240	-2.8	3.11	242	33.4%	0.20 [-0.35, 0.75]
LEAD 4 Zinman 2009	-1	4	178	-2	4	178	14.9%	1.00 [0.17, 1.83]
Pratley 2010	-2.86	4.01	221	-3.38	3.99	218	18.3%	0.52 [-0.23, 1.27]
Subtotal (95% CI)			**867**			**872**	**100.0%**	**0.48 [0.16, 0.80]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.50, df = 3 (P = 0.48); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.92 (P = 0.003)

4. <u>Hypoglycaemia and adverse events</u>

⇒ no significant differences in the incidence of hypoglycaemia in trials

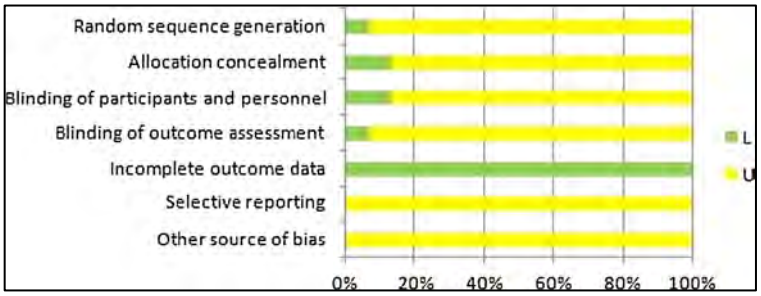
	comparing albiglutide or taspoglutide and placebo. ⇒ The incidence of major hypoglycaemia was very low (in absolute terms) in patients taking GLP-1 agonists, and the incidence of minor hypoglycaemia was low (under 10%) compared to most other glucose lowering agents except metformin. ⇒ Hypoglycaemia was seen most often when GLP-1 analogues were used in combination with sulphonylureas, in which cases it was probably due to those rather than the GLP1 agonist. The most commonly reported adverse events with GLP-1 agonists were gastrointestinal, and included nausea, vomiting and diarrhoea. These adverse events were worst at the beginning and reduced over the course of therapy. Most patients did not get nausea while taking a GLP-1 agonist.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren ⇒ GLP-1 agonists are effective in improving glycaemic control when added to dual therapy, and at least in the short term, can be an alternative to starting insulin. ⇒ Our meta-analysis showed that there was little advantage of the 1.8 mg dose over the 1.2 mg dose of liraglutide, with no difference in HbA1c, but slightly greater weight loss. ⇒ The incidence of hypoglycaemia is low, because of their glucose dependent action. They also cause weight reduction, in contrast to the weight gain seen with sulphonylureas, the glitazones and insulin, and the weight neutral effects of the gliptins. ⇒ How long they would work for in a progressive disease is not yet known. They are a useful addition to the therapeutic armamentarium in type 2 diabetes.
Zhu, 2013 **[111]** **Comparative efficacy of glimepiride and metformin in monotherapy of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized controlled trials**	**Fragestellung** This study aimed to compare the efficacy between metformin and glimepiride in monotherapy of T2DM through a meta-analysis and supply the evidence that was missing from previous reviews and clinical guidelines
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ II Intervention/ Komparator: comparing glimepiride with metformin as monotherapy of T2DM Endpunkt: BMI (body mass index), SBP (systolic blood pressure), DBP (diastolic blood pressure), FPG (fasting plasma glucose), HbA1c (glycosylated hemoglobin level), PPBS (postprandial blood sugar), TC (total cholesterol), HDL (high-density lipoprotein), LDL (low-density

lipoprotein), TG (triglycerides) and FINS (fasting plasma insulin)

Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis März 2013)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 RCTs (n= 1681 participants)

Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane's risk of bias tool



⇒ The attrition bias of all included studies was low (few missing data)

⇒ Other key aspects among studies were mostly unclear in risk of bias except two studies

Ergebnisdarstellung

⇒ The SMDs between metformin and glimepiride were only statistically significant on TC (0.33 [0.03, 0.63], P = 0.03), LDL (0.35 [0.16, 0.53], P = 0.00002), and TG (0.26 [0.05, 0.46], P = 0.01), indicating that efficacy of metformin was statistically significant over glimepiride in lipid metabolism indices

⇒ The differences in glycemic control (e.g. HbA1c and PPBS) and cardiovascular indices (e.g. blood pressure) were not statistically significant.

⇒ there were significant heterogeneities among studies in SBP (I2 = 86%, P < 0.0001), DBP (I2 = 87%, P < 0.00001), PPBS (I2 = 81%, P < 0.00001), TC (I2 = 79%, P < 0.0001), HDL (I2 = 86%, P < 0.00001) and FINS (I2 = 91%, P < 0.00001).

⇒ Sensitivity analysis checked whether the overall effects would be different if only the studies with the sample size N ≥ 90 were included → Metformin outperformed glimepiride only on LDL (0.41 [0.21, 0.61], P < 0.0001) in the studies with sample size N ≥ 90. Other outcomes such as FPG, BMI, TC and TG did not show significant difference between glimepiride and metformin.

⇒ In *12-24 weeks subgroup,* metformin performed better than glimepiride on both BMI (0.47 [0.24, 0.69], P < 0.0001) and TC (0.50 [0.27, 0.72], P < 0.0001).

⇒ In *48-60 weeks subgroup*, metformin performed better only on LDL (0.48 [0.29, 0.67], P < 0.00001).

⇒ Eight out of 15 studies reported **adverse events**:

	Table 9 Adverse events Adverse events / No. of studies / Pooled sample size / Heterogeneity (T^2, I^2, P-value) / Overall effect (OR [95% CI], P-value) All side effects: 8 / 1003 / 4.70 / 81% / <0.00001 / 0.35 [0.06, 2.01] / 0.24 Hypoglycemia: 5 / 542 / 0.00 / 0% / 0.77 / 4.94 [2.03, 11.99] / 0.0004 Gastrointestinal upset: 5 / 763 / 2.27 / 61% / 0.04 / 0.07 [0.01, 0.37] / 0.002
	Anmerkungen/Fazit der Autoren ⇒ This meta-analysis supported that both metformin and glimepiride was effective in treating T2DM for glycemic control. Metformin performed better than glimepiride in management of BMI and lipid metabolism indices but the advantages of metformin were only significant in short follow-up periods. ⇒ Metformin and glimepiride were not significantly different in glycemic control of T2DM, suggesting that glimepiride would be a good choice second to metformin in the monotherapy of T2DM.
Zhang, 2013 **[108]** **The effects of sulfonylureas plus metformin on lipids, blood pressure, and adverse events in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials**	**Fragestellung** meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) on the effects of metformin plus sulfonylureas on lipids profiles, blood pressure, glucose control, insulin, and adverse events
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ II Intervention/ Komparator: metformin and sulfonylureas (glimepiride, glipizide, glibenclamide, gliclazide, etc.), compared to metformin alone in control group Endpunkt: **Primär:** blood pressure, lipid parameters, adverse events; **Sekundär:** HbA1c, fasting insulin Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis August 2012) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20 RCTs (n= 3,633 participants) Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Handbook risk of bias tool

Table 2 Risk of bias assessment of the included trials

Study	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Free from other bias
Cheng [25]	Adequate	Adequate	Adequate	Unclear	Unclear	Adequate
Ning et al. [26]	Unclear	Unclear	Adequate	Unclear	Adequate	Unclear
Dai [7]	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Adequate	Unclear
Nauck et al. [29]	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Unclear	Adequate
Bermudez-Pirela et al. [6]	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Unclear	Unclear
Charpentier et al. [20]	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate
Su et al. [32]	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate
Li et al. [22]	Unclear	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate
Zhang [28]	Unclear	Adequate	Adequate	Unclear	Unclear	Unclear
Yao et al. [31]	Unclear	Adequate	Adequate	Adequate	Unclear	Adequate
Yao et al. [21]	Unclear	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate
Ji [30]	Adequate	Adequate	Adequate	Unclear	Adequate	Adequate
Feinglos et al. [19]	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Unclear	Unclear
Goldstein et al. [33]	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate
Garber et al. [18]	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Unclear	Adequate
Chien et al. [5]	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Unclear	Unclear
Garber et al. [35]	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate
Blonde et al. [34]	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Adequate	Unclear
Marre et al. [36]	Unclear	Unclear	Adequate	Adequate	Unclear	Adequate
Luo et al. [27]	Unclear	Unclear	Adequate	Unclear	Unclear	Unclear

Ergebnisdarstellung

Lipid parameters

⇒ the combination therapy of sulfonylureas and metformin did not change LDL-C significantly when compared with metformin (95 % CI -0.03 to 0.24, P>0.05) (n=4 RCTs)

⇒ the combination therapy reduced HDL-C significantly compared with control treatment (-0.03, 95 % CI -0.06 to -0.01, **P<0.05**) (n=5 RCTs)

⇒ the combination therapy of sulfonylureas and metformin did not change TG significantly when compared with metformin alone (95 % CI -0.21 to -0.03, P>0.05) (n=7 RCTs)

⇒ no significant increase in TC in the groups given sulfonylurea plus metformin compared with the metformin alone groups (0.02, 95 % CI -0.08 to 0.13, P>0.05) (n=6 RCTs)

Hypoglycemia

⇒ the combination therapy groups were associated with a significant increase in the proportion of patients with hypoglycemia (RR = 4.09, 95 % CI 2.13–7.89, **P<0.05**) (n=17 RCTs)

⇒ In subgroup analyses, combination therapy significantly increased hypoglycemia in glipizide group (RR = 3.36, 95 % CI 1.40–8.08) and in glibenclamide group (RR = 16.05, 95 % CI 6.22–41.39).

⇒ No correlation was found between dose and the incidence of hypoglycemia.

Adverse events

⇒ the combination therapy significantly increased the incidence of nervous system reactions (RR = 1.27, 95 % CI 1.03–1.57, **P<0.05**) (n=11 RCTs)

⇒ metformin plus sulfonylureas compared to metformin showed a significant decrease in digestive system side effects (RR = 0.75, 95 %

	CI 0.67–0.84, **P<0.05**) (n=18 RCTs) ⇒ Thirteen studies reported diarrhea. The results indicated that a significant decrease in diarrhea (RR = 0.70, 95 % CI 0.58–0.86, **P<0.05**) (n=13 RCTs) ⇒ Ten studies reported nausea or vomiting. The pooled analysis showed that a significant decrease was seen in the combination therapy groups (RR = 0.58, 95 % CI 0.42–0.80, **P<0.05**) (n=10 RCTs) <u>HbA1c</u> ⇒ The combination of sulfonylureas and metformin was associated with a significant reduction of HbA1c versus metformin alone (-0.79, 95 % CI -0.96 to -0.63, **P<0.001**) (n=15 RCTs) ⇒ Subgroup analyses also showed reductions of HbA1c in glimepiride group (-0.84, 95 % CI -1.23 to -0.45), as well as those in glipizide group (-0.66, 95 % CI -0.89 to -0.42). <u>Fasting insulin</u> ⇒ no significantly increase in FINS compared with metformin (WMD = 1.26 mU/L, 95 % CI -0.78 to 3.30) (n=10 RCTs) ⇒ In glipizide group, the level of FINS was significantly increased in the combination therapy (WMD = 2.33 mU/ L, 95 % CI 1.94–2.73).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren ⇒ HDL-C in the combination therapy groups was decreased, but none of the other lipid parameters and BP showed any significant change compared with the controlled groups ⇒ The combination of sulfonylureas and metformin reduced HbA1c by 0.79 %, compared with metformin monotherapy. However, hypoglycemic events increased when sulfonylurea was added (RR = 4.09, 95 % CI 2.13–7.89, **P<0.05)** ⇒ In conclusion, adding sulfonylureas to patients with T2DM inadequately controlled with metformin monotherapy has no clinically significant effect on BP and metabolic effects except for HDL-C. ⇒ The combination therapy can reduce the incidence of digestive symptoms, but it is associated with high risk of hypoglycemia and nervous system adverse events.
Yin, 2014 [107] **Comparison of repaglinide and metformin versus metformin alone for type 2**	**Fragestellung** we conducted a meta-analysis of RCTs which compared combination therapy and metformin monotherapy
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ II

diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials

Intervention/ Komparator: repaglinide plus metformin combination therapy group (with or without additional medication) and metformin monotherapy group (with or without the same additional medication)

Endpunkt: HbA1c, FBG, PBG (postprandial blood sugar), TG (triglycerides), TC (total cholesterol), LDL (low-density lipoprotein), HDL (high-density lipoprotein)

Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis November 2013)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 22

Quality Assessment/Risk of bias: Jadad scale

Table 1 – Characteristics of included studies.

Author (year)	N (R + M/M)	Age[a] (R + M/M)	Sex (male/female)	Treatment				Trail duration	Jaded score
				R + M		M (mg/day)	Additional medication		
				R (mg/day)	M (mg/day)				
Ma 2003 [3]	81 (29/27/25)	53.17 (8.11)/ 52.53 (7.24)	26/26	1.5–3	750–1500	750–1500	NO	12 weeks	3
Liu 2005 [4]	40 (20/20)	NR	NR	1.5–3	1500	1500	NO	8 weeks	1
Chen 2006 [5]	52 (27/25)	53.17 (8.11)/ 52.53 (7.24)	26/26	1.5–3	750–1500	750–1500	NO	12 weeks	2
Chen 2007 [6]	78 (40/38)	35–73	46/32	1.5–3	500	500	NO	8 weeks	1
Davies 2007 [7]	51 (26/29)	56.1 (10.8)/ 57.9 (10.5)	24/30	1.5–4	Maximum dose tolerated	Maximum dose tolerated	NPH insulin	4 months	3
Civera 200 8 [8]	24 (12/12)	60.3 (7.7)/ 61.6 (9.2)	13/11	6	1700	1700	NPH insulin	6 months	2
Lin 2008 [9]	36 (18/18)	62.8 (8. 7)	20/16	1.5	750	1500	NO	12 weeks	1
Zhang 2008 [10]	80 (28/26/26)	30-65	NR	1–2	750–1000	750–1000	NO	12 weeks	1
Xu 2009 [11]	120 (68/52)	41–72	58/62	NR			NO	12 weeks	1
Chen 2010 [12]	62 (32/30)	47.5 (13.9)/ 47.1 (11.9)	33/29	1.5–3	750–1500	750–1500	NO	12 weeks	2
Cha 2011 [13]	60 (20/20/20)	51.78 (5.71)/ 51.65 (4.26)	22/18	1.5–3	750–1500	750–1500	NO	8 weeks	1
Jing 2011 [14]	156 (52/52/52)	42.67 (8.52)	71/85	1.5	1500	1500	NO	12 weeks	1
We 2011 [15]	50 (25/25)	40–70	36/14	1.5–3	1500	1500	NO	8 weeks	1
Zhu 2012 [16]	60 (30/30)	40–70	33/27	6	750	750	NO	12 weeks	1
Bai 2012 [17]	90 (30/30/30)	47	48/42	1.5–3	750–1500	750–1500	NO	8 weeks	1
Jin 2012 [18]	65 (32/33)	53.2	38/27	3	1500	1500	NO	12 weeks	3
Zhao [19]	135 (45/45/45)	40.7 (18.3)	74/61	1.5	750	750	NO	12 weeks	2
Dong 2012 [20]	94 (47/47)	49.7 (8.9)	58/36	1.5	1500	1500	NO	8 weeks	1
Lin 2013 [21]	96 (32/32/32)	65.6 (3.2)	56/40	3	750–1500	750–1500	NO	8 weeks	1
Li 2013 [22]	186 (62/62/62)	56.9	102/84	1.5–3	750–1500	750–1500	NO	8 weeks	2
He 2013 [23]	148 (74/74)	47.27	76/72	1.5	750–1500	1500	NO	3 months	1
Xu 2013 [24]	840 (280/280/ 280)	38.7	560/280	1.5	1500	1500	NO	3 months	1

Notes: R + M, repaglinide + metformin; M, metformin; NR, not reported.
[a] Presented in range or mean (standard deviation).

Ergebnisdarstellung

⇒ combination therapy induced a greater reduction of HbA1c (pooled mean difference -1.2% (-13 mmol/mol); 95% CI -1.5 to 0.83, P < 0.00001) than metformin alone

⇒ In both subgroups, the level of HbA1c was significantly lower in the combination therapy group than in the metformin monotherapy group (pooled mean difference -1.1% (-12 mmol/mol); 95% CI -1.50 to 0.78; P < 0.00001, pooled mean difference -1.4% (-15 mmol/mol); 95% CI -1.91 to 0.86; P < 0.00001, respectively)

⇒ Combination therapy significantly reduced FBG (95% CI -1.99 to 0.93, P < 0.00001), PBG level (95% CI -2.38 to -1.42, P < 0.00001) and TC (95% CI -0.41 to -0.04, P = 0.02) compared with metformin alone.

⇒ Combination therapy did not change TG (95% CI -0.85 to 0.01, P = 0.06); LDL (95% CI -0.30 to 0.04, P = 0.13) and HDL (95% CI -0.19 to

	0.14, P = 0.76) compared with metformin alone ⇒ compared with metformin alone, there was no increased hypoglycaemia episode with the combination therapy (RR = 1.21, 95% CI 0.72 to 2.04, P = 0.48) ⇒ Only one serious treatment-related hypoglycemia was reported in combination therapy group. As for gastrointestinal incidents, most of studies did not report these events in detail, so we did not compare the rates of gastrointestinal upset.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren ⇒ the combination therapy resulted in better improvement in glucose control, but not most of lipid parameters compared with metformin alone. Moreover, the meta-analysis showed that the combination therapy caused no increase in the risk of hypoglycemia ⇒ In conclusion, our meta-analysis shows that combination therapy is safe and can gain better outcomes in glycemic control. However, due to the poor methodological quality of the studies included in this meta-analysis and the short study duration, well-designed multicenter RCTs are required to confirm these findings.
Yang, 2014 **[106]** **Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis**	**Fragestellung** We conduct a systematic review and meta-analysis to summarize the benefits and harms of canagliflozin in T2DM either as monotherapy or as add-on treatment.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ II Intervention/ Komparator: any use of canagliflozin in dual or triple therapy or monotherapy/ placebo or active comparator Endpunkt: HbA1c, FPG, body weight, HOMA2-%β, blood pressure, plasma lipids, AEs Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis Januar 2014) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 RCTs Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Handbook risk of bias tool ⇒ alle Studien haben ein geringes Bias-Risiko ⇒ 2 RCTs: random sequence generation and allocation concealment unclear ⇒ All studies were funded by industry
	Ergebnisdarstellung (Darstellung ausschließlich von Canagliflozin vs. active comparator)

HbA1c

Compared with active comparator, canagliflozin significantly reduced HbA1c by −0.21 % (WMD, 95 %CI [−0.33 to −0.08], p=0.001) (Fig. 3). When compared with each active hypoglycemic agents, HbA1c was also reduced with canagliflozin compared with sitagliptin (WMD −0.24 %, 95 %CI [−0.40 to −0.09], p=0.002) and glimepiride (WMD −0.12 %, 0.95 %CI [−0.23 to −0.01], p=0.03) (Fig. 3).

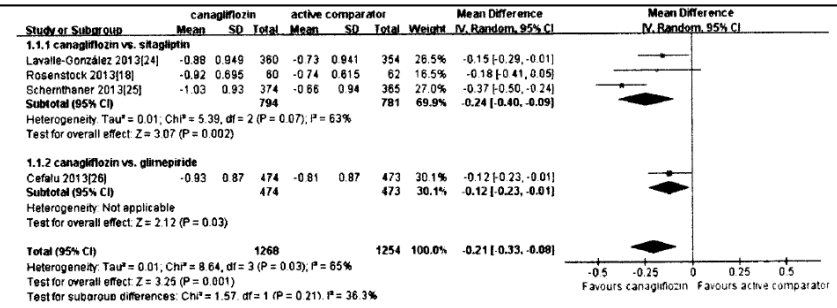


Fig. 3 Meta-analysis for HbA1c change from baseline, canagliflozin versus active comparator

and Fig. 3). Compared with placebo or active comparator, canagliflozin provided a significant greater reduction in FPG (vs. placebo, WMD −33.50 mg/dl, 95 %CI [−39.22 to −27.78], p<0.00001; vs. active comparators, WMD −15.86 mg/dl, 95 %CI [−23.17 to −8.56], p<0.00001).

Body weight

Treatment with canagliflozin was associated with a significant reduction in body weight. Compared with placebo, body weight was reduced by −2.81 kg (WMD, 95 %CI [−3.26 to −2.37], p<0.00001) (Supplementary Fig. 4). Similarly, canagliflozin had a superior effect on body weight reduction compared with active comparator (WMD −3.49 kg, 95 %CI [−4.86 to −2.12], p<0.00001) (Supplementary Fig. 5), with WMD vs. sitagliptin of −2.84 kg (95 %CI [−3.21 to −2.48], p<0.00001). When compared canagliflozin with glimepiride, weight loss occurred much greater with canagliflozin (WMD −5.40 kg, 95 %CI [−5.95 to −4.85], p<0.00001) (Supplementary Fig. 5).

HOMA2-%β

Canagliflozin was associated with a greater significant improvement in HOMA2-%β, the pooled WMD with canagliflozin vs. placebo for HOMA2-%β was 15.07 (WMD, 95 %CI [7.14 to 23.00], p=0.0002) and vs. active comparator 11.33 (WMD, 95 %CI [5.31 to 17.34], p=0.0002), respectively (Table 2).[a]p<0.05, there was a statistical significance between two groups

Blood-pressure

Compared with placebo, treatment with canagliflozin produced a significant higher reduction in systolic blood pressure (SBP) (WMD −5.05, 95 %CI [−6.81 to −3.28], p<0.00001) (Supplementary Fig. 6 and Table 2) and diastolic blood pressure (DBP) (WMD −2.43, 95 %CI [−3.29 to −1.57], p<0.0001) (Supplementary Fig. 8 and Table 2).

When compared with other antidiabetic agents, canagliflozin provided higher reduction in SBP by −4.34 mmHg (WMD, 95 %CI [−5.31 to −3.36], p<0.00001)

Plasmalipids

No significant differences were seen in plasma lipids levels between canagliflozin and sitagliptin in our meta-analysis (all $p>0.05$) (Supplementary Table 2). Canagliflozin relative to glimepiride was associated with an increase in LDL-C (WMD 0.20, 95 %CI [0.09 to 0.31], $p=0.0004$) (Supplementary Fig. 11) and HDL-C levels (WMD 0.11, 95 %CI [0.08 to 0.14], $p<0.00001$); a similar decreases in triglycerides levels (WMD −0.09, 95 %CI [−0.23 to 0.05], $p=0.2$), with smaller increases in LDL-C/HDL-C ratio (WMD −0.03, 95 %CI [−0.11 to 0.05], $p=0.48$) across groups (Supplementary Table 2).

AEs: Hpoglycemia

When compared canagliflozin with sitagliptin, there was no significant difference in all types of hypoglycemia between two groups (RR 1.29, 95 %CI [0.82 to 2.03], $p=0.28$) (Fig. 5). In the RCT comparing canagliflozin to glimepiride [26], the hypoglycemic rates were significantly lower with canagliflozin 100 mg (6 %) and 300 mg (5 %) than with glimepiride (34 %) ($p<0.0001$ for both). The frequency of severe hypoglycemia was also lower with canagliflozin (<1 % for both doses) than with glimepiride (3 %). The pooled RR of hypoglycemia of canagliflozin relative to glimepiride was 0.15 (95 %CI [0.10 to 0.22], $p<0.00001$) (Fig. 5).

AEs: urinary tract infections and genital tract infections

Overall, there was no significant difference in the rate of urinary tract infections (UTIs) when compared canagliflozin with placebo or other antidiabetic agents, the pooled RRs were 1.19(95 %CI [0.82 to 1.73], $p=0.36$) and 1.18 (95 %CI [0.84 to 1.64], $p=0.34$), respectively (Table 2). However, a significant increase, with a non-dose-dependent manner, was seen in canagliflozin group in the incidence of genital tract infections (vs. placebo, RR 3.76, 95 %CI [2.23 to 6.35], $p<0.00001$; vs. active comparators, RR 4.95, 95 %CI [3.25 to 7.52], $p<0.00001$) (Table 2).

AEs: others

Compared with placebo or active comparator, the incidence of any AE, serious AEs or discontinuation due to AEs did not differ between the two groups (all $p>0.05$) (Supplementary Table 3). However, the risks of osmotic diuresis-related AEs (ie., pollakiuria and diarrhea) were slightly higher with canagliflozin (vs. placebo, RR 3.93, 95 %CI [2.25 to 6.86], $p<0.00001$; vs. active comparators, RR 2.57, 95 %CI [1.26 to 5.25], $p=0.009$). Volume-related AEs (ie., postural dizziness, orthostatic hypotension) were similar among patients treated with canagliflozin and those receiving placebo or active comparator (all $p>0.05$) (Supplementary Table 3).

Anmerkungen/Fazit der Autoren

Treatment with canagliflozin provided clinically and statistically significant reductions in HbA1c levels in patients with T2DM. These effects were associated with significant improvements in FPG levels, body weight as well as β-cell function. However, due to the higher rates of genital infections, increase in LDL-C levels and unclear cardiovascular risks, careful patient selection, and ongoing monitoring will be important.

Wojciechowski, 2015

[104]

Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

a systematic review to summarize and update the evidence on relative efficacy and safety of IAsp and RHI in both types of diabetes in patients receiving prandial insulin treatment.

Methodik

Population: Pat. mit DM Typ I & II

Intervention/ Komparator: compare IAsp with RHI

Endpunkt: HbA1c

Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis Mai 2013)

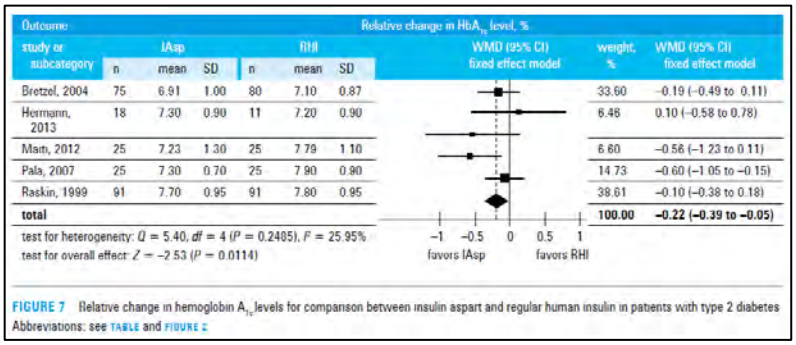
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 16 RCTs included in the analysis: 11 RCTs T1DM + **5 RCTs T2DM (n= 451 participants)**

Quality Assessment/Risk of bias: Jadad scale

Bretzel, 2004	pg, ol	75	80	61.4	62	59	50	> 1		7.82 (62)	7.83 (62)	29.2	29.3	MDI/NPH	12	2/5
Hermann, 2013	pg, ol	18	11	58	60	61	73	n/a		8.7 (72)	8.7 (72)	31.5	32.8	MDI/NPH or LAA	104	1/5
Maiti, 2012	pg, ol	30	30	54.0	50.2	53	60	5.42	4.93	8.3 (67)	8.1 (65)	24.9	25.2	MDI/ NA	52	3/5
Pala, 2007	co, ol	25		65		28		17.5		7.3 (56)		27.7		MDI/no basal	2×12	1/5
Raskin, 1999	pg, ol	91	91	NA		NA		≥2		8.1 (65)	7.9 (63)	NA		MDI/NPH	26	1/5

Ergebnisdarstellung

<u>HbA1c</u>



Outcome: Relative change in HbA_{1c} level, %									
study or subcategory	IAsp n	IAsp mean	IAsp SD	RHI n	RHI mean	RHI SD	WMD (95% CI) fixed effect model	weight, %	WMD (95% CI) fixed effect model
Bretzel, 2004	75	6.91	1.00	80	7.10	0.87		33.60	−0.19 (−0.49 to 0.11)
Hermann, 2013	18	7.30	0.90	11	7.20	0.90		6.46	0.10 (−0.58 to 0.78)
Maiti, 2012	25	7.23	1.30	25	7.79	1.10		6.60	−0.56 (−1.23 to 0.11)
Pala, 2007	25	7.30	0.70	25	7.90	0.90		14.73	−0.60 (−1.05 to −0.15)
Raskin, 1999	91	7.70	0.95	91	7.80	0.95		38.61	−0.10 (−0.38 to 0.18)
total								**100.00**	**−0.22 (−0.39 to −0.05)**

test for heterogeneity: $Q = 5.40$, $df = 4$ ($P = 0.2485$), $F = 25.95\%$
test for overall effect: $Z = -2.53$ ($P = 0.0114$)

FIGURE 7 Relative change in hemoglobin A_{1c} levels for comparison between insulin aspart and regular human insulin in patients with type 2 diabetes
Abbreviations: see TABLE and FIGURE 2

<u>Hypoglycemia</u>

⇒ Pooled results demonstrated no significant between-group differences in the risk of overall hypoglycemia (RR, 1.00 [0.70, 1.44]).

Anmerkungen/Fazit der Autoren

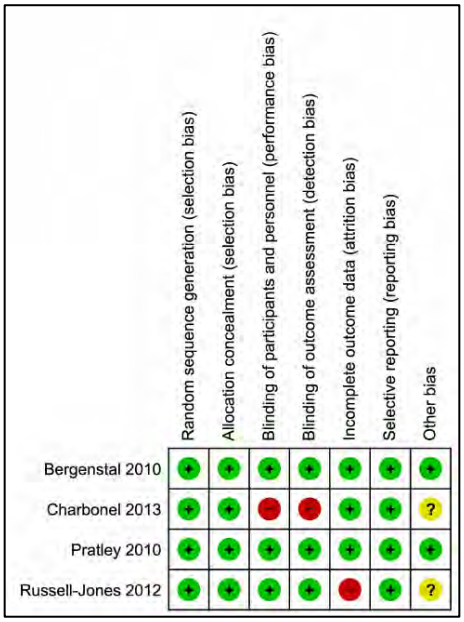
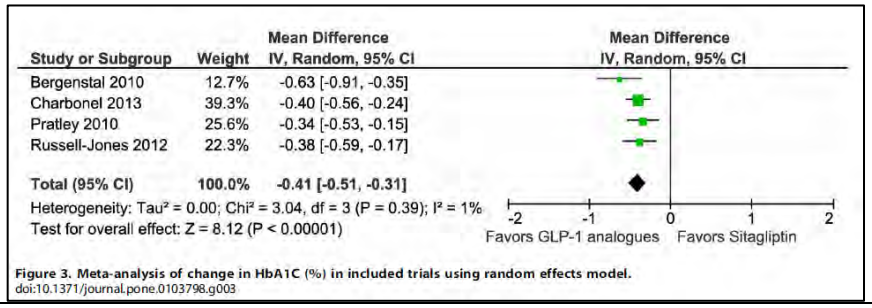
⇒ In summary, IAsp demonstrates better glycemic control with respect to HbA1c and prandial glucose fluctuations compared with RHI in patients with both T1DM and T2DM receiving a prandial insulin regimen therapy.

Wang, 2014 [103]

Comparison of GLP-1 Analogues versus Sitagliptin in

Fragestellung

The main objective of this meta-analysis was to assess the efficacy and safety of GLP-1 analogues compared to the DPP-4 inhibitors in the management of patients with T2DM

the Management of Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis of Head-to-Head Studies	**Methodik** Population: Pat. mit DM Typ II Intervention/ Komparator: GLP-1 analogues and DPP-4 inhibitors as monotherapy or add-on therapy to metformin Endpunkt: HbA1c; Sekundär: body weight, fasting and postprandial plasma glucose values, percentage of patients achieving a HbA1C ,7%, blood pressure (systolic and diastolic) and lipid parameters (total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), and triglyceride levels). Safety outcomes extracted included withdrawal rates from any adverse events that documented incidence of hypoglycemia, nausea, vomiting, diarrhea, constipation, urinary tract infection (UTI), upper respiratory infection (URTI), nasopharyngitis, and headache Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis Januar 2014) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Collaboration's risk of bias tool 
	Ergebnisdarstellung ⇒ All 4 trials directly compared GLP-1 analogues groups with sitagliptin  **Figure 3. Meta-analysis of change in HbA1C (%) in included trials using random effects model.** doi:10.1371/journal.pone.0103798.g003

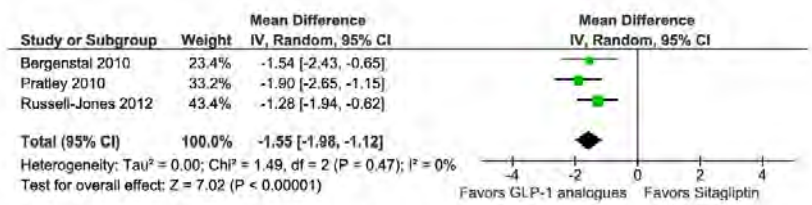


Figure 5. Meta-analysis of change in body weight (kg) of included trials using random effects model.
doi:10.1371/journal.pone.0103798.g005

Table 3. Summary of meta-analyses of adverse events in patients with type 2 diabetes treated with GLP-1 analogues vs Sitagliptin.

Adverse event	No. of studies contributing data	Relative risk (95% CI)	I^2 Heterogeneity, %	Comparator group (Event/Total)	
				GLP-1 analogues	Sitagliptin
Withdrawal	3	2.89 (1.42 to 5.87)	0	31/629	10/548
Hypoglycemia	4	1.35 (0.71 to 2.58)	16	33/956	22/874
Nausea	3	3.14 (2.15 to 4.59)	1	112/629	32/548
Vomiting	3	2.60 (1.48 to 4.56)	0	47/629	16/548
Diarrhea	3	1.82 (1.24 to 2.69)	0	72/629	35/548
Constipation	3	2.50 (1.33 to 4.70)	0	40/629	13/548
Urinary tract infection	1	1.15 (0.48 to 2.76)	N/A	10/160	9/166
Upper respiratory tract infection	1	0.41 (0.17 to 1.04)	N/A	6/160	15/166
Nasopharyngitis	2	0.83 (0.57 to 1.22)	0	46/469	47/382
Headache	3	0.87 (0.61 to 1.23)	0	56/629	57/548

Anmerkungen/Fazit der Autoren

⇒ The results demonstrate that compared to sitagliptin, GLP-1 analogues are more efficacious for glycemic control and weight loss, but not better in reducing blood pressure and lipid profile; and GLP-1 analogues have a higher incidence of gastrointestinal adverse events and similar hypoglycemic events compared to sitagliptin.

⇒ For less common adverse events, GLP-1 analogues and sitagliptin have a similar incidence of headache, UTI, URTI, and nasopharyngitis. If weight loss is not a particular concern and only a small decrease in A1C is required, a DPP-4 inhibitor may be better choice.

Vasilakou, 2013

[102]

Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in adults with type 2 diabetes.

Methodik

Population: Adults with type 2 diabetes

Intervention: SGLT2 inhibitors

Komparator:

- placebo
- another antidiabetic medication

Endpunkt:

	• change from baseline in hemoglobin A1c (HbA1c) level (primary outcome), • body weight, • systolic and diastolic blood pressures. • all-cause mortality and cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, death due to cardiovascular disease, or hospitalization for unstable angina). • AEs (any hypoglycemia, urinary tract infections, genital tract infections, hypotension, any serious adverse event, bladder cancer, or breast cancer) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to April 201 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 55 (49 primary and 9 extension studies Qualitätsbewertung: • Cochrane Risk of bias for each study • Assessment of publication bias: Eggers test • Assessment of overall quality of evidence (GRADE) for following outcomes: change in HbA1c level, change in body weight, change in systolic blood pressure, hypoglycemia, cardiovascular events, urinary and genital tract infections. Heterogeneity assessment with I2 This study received no funding

	Ergebnisdarstellung (*hier: Vergleiche mit aktiven Kontrollen*
	
	• 13 studies: Comparison of SGLT2 inhibitors with
	  o metformin in 6 studies (22, 23, 25, 30, 48),
	  o sitagliptin in 5 studies (7, 59, 60, 62, 63),
	  o a sulfonylurea in 2 studies (43, 57).
	• Overall risk of bias for the primary outcome was high in almost all studies, primarily because of incomplete outcome data (high discontinuation rate or use of inadequate imputation method to handle missing data)
	• The Egger test did not reveal any evidence of publication bias
	
	Efficacy results (siehe auch Tab.)
	
	<u>Gycemic efficacy:</u>
	
	• Compared with other hypoglycemic agents, SGLT2 inhibitors had similar glycemic efficacy when used as monotherapy (WMD, 0.05% [CI, -0.06% to 0.16%]; I2 =0%) or add-on treatment (WMD, -0.16% [CI, -0.32% to 0.00%]; I2 =82%)
	• overall risk of bias was high

	<u>Body weight</u> • SGLT2 inhibitors had a favorable effect compared with other antihyperglycemic agents in absolute change (WMD, -1.80 kg [CI, -3.50 to -0.11 kg]; I2 = 97%)and percentage of change (WMD, -2.14% [CI, -3.02% to -1.25%]; I2 = 67%) in body weight • absolute body weight reduction for SGLT2 inhibitors versus other active comparators was less evident and heterogeneity was eliminated in a post hoc sensitivity analysis that excluded 1 sulfonylurea-controlled study (57) (WMD, -1.11 kg [CI, -1.46 to -0.76 kg]; I2 = 0%). • Overall risk of bias for body weight analyses was high. <u>Blood pressure</u> • SGLT2 inhibitors associated with a reduction in systolic (WMD, -4.45 mm Hg [CI, -5.73 to -3.18 mm Hg]; I2 =34%) and diastolic blood pressure (WMD,-2.01 mm Hg [CI, -2.62 to -1.39 mm Hg]; I2 =0%) compared to active control • Risk of bias was high for both systolic and diastolic blood pressure analyses. <u>Hypoglycemia</u> • Incidence of hypoglycemia was low in most treatment groups, except for among patients receiving a sulfonylurea or insulin as allocation treatment or background therapy • OR compared to active control 0.44 (CI, 0.35 to 0.54; I2= 93%) • Exclusion of 1 sulfonylurea-controlled study (57) in a post hoc sensitivity analysis resulted in similar hypoglycemic risk compared with other antidiabetic agents and removed heterogeneity (OR, 1.01 [CI, 0.77 to 1.32]; I2= 0%) <u>Death and SAEs</u> • All-cause mortality did not differ between SGLT2 inhibitors and placebo or active comparators, although relatively few deaths have been reported <u>Genitourinary Tract Infections and Hypotension</u> • SGTL2 inhibitors vs other antidiabetic drugs: higher risk for urinary tract infection (OR, 1.42 [CI, 1.06 to 1.90]; I2 =25%); genital tract infections (OR, 5.06 [CI, 3.44 to 7.45]; I2 = 0%), hypotension (OR, 2.68 [CI, 1.14 to 6.29]; I2=2%) <u>Cardiovascular Outcomes</u> • No stat. sign differences between SGTL2 inhibitors and placebo or active control

Table 2. Quality of Evidence for Clinically Relevant Outcomes*

Outcome	Follow-up, wk	Illustrative Comparative Risks†	
		Assumed Risk (Active Comparator)	Corresponding Risk (SGLT2 Inhibitor)
Mean change in HbA_{1c} level (%) from baseline	12–52	The mean change in HbA_{1c} level ranged across control groups from −0.37% to 0.16%	The mean change in HbA_{1c} level in the intervention groups was 0.06% lower§ (95% CI, 0.18% lower to 0.05% higher)
Mean absolute change in body weight (kg) from baseline	12–24	The mean change in body weight ranged across control groups from −1.37 to −0.71 kg	The mean change in body weight in the intervention groups was 1.11 kg lower§ (CI, 1.46 to 0.76 kg lower)
Mean percentage of change in body weight from baseline	12–52	The mean change in body weight ranged across control groups from −2.80% to −1.00%	The mean change in body weight in the intervention groups was 2.14 percentage points lower§ (CI, 3.02 to 1.25 percentage points lower)
Mean change in systolic blood pressure (mm Hg) from baseline	12–52	The mean change in systolic blood pressure ranged across control groups from −6.00 to −2.40 mm Hg	The mean change in systolic blood pressure in the intervention groups was 4.45 mm Hg lower§ (CI, 5.73 to 3.18 mm Hg lower)
Incidence of any hypoglycemia	12–52	16 cases per 100 patients	16 cases per 100 patients (CI, 13 to 20 cases per 100 patients)
Incidence of cardiovascular events	12–102	2 cases per 100 patients	2 cases per 100 patients (CI, 1 to 2 cases per 100 patients)
Incidence of urinary tract infections	12–52	6 cases per 100 patients	8 cases per 100 patients (CI, 6 to 10 cases per 100 patients)
Incidence of genital tract infections	12–52	2 cases per 100 patients	10 cases per 100 patients (CI, 7 to 14 cases per 100 patients)

HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; SGLT2 = sodium–glucose cotransporter 2.
* Among studies that compared SGLT2 inhibitors with active comparators (any antidiabetic medication) in adults with type 2 diabetes mellitus.
† The assumed risk is based on the median risk in the control group across studies. The corresponding risk is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention.
‡ Evidence was graded using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation guidelines (16, 17). Evidence could be rated as high quality (further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect), moderate quality (further research is likely to have an important effect on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate), low quality (further research is very likely to have an important effect on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate), or very low quality (we are very uncertain about the estimate).
§ Lower change indicates better outcome.
‖ Downgraded for inconsistency due to heterogeneity of effect estimate.
¶ Downgraded because most of the studies had high risk of bias.
** The monotherapy subgroup included SGLT2 inhibitors as first-line antidiabetic treatment. The add-on therapy subgroup included SGLT2 inhibitors as add-on therapy to existing antidiabetic treatment.
†† Downgraded because most of the studies had unclear risk of bias.
‡‡ Downgraded for imprecision due to wide CIs in results.

Anmerkungen/Fazit der Autoren

Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors may improve short-term outcomes in adults with type 2 diabetes, but effects on long-term outcomes and safety are unclear.

Tricco, 2014 [101]

Safety and effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus intermediate-acting insulin or placebo for

Fragestellung

To evaluate the effectiveness and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors versus intermediate-acting insulin for adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and poor glycaemic control despite treatment with two oral agents.

Methodik

Population:

third-line treatment of adults with T2DM and HbA1c ≥6.5%

third-line treatment defined as when the study examined the use of two oral antihyperglycaemic agents among all patients, plus the addition of a DPP-4 inhibitor,

patients with type 2 diabetes failing two oral antihyperglycaemic agents: a systematic review and network meta-analysis	intermediate-acting insulin or placebo (ie, three agents in total per group). Intervention: DPP-4 inhibitors (eg, sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin and linagliptin) Komparator: • intermediate-acting insulin (eg, NPH) • no treatment or placebo Endpunkte • HbA1c • healthcare utilisation (eg, emergency department visits), • body weight, • fractures, • quality of life, • microvascular complications (retinopathy, neuropathy, nephropathy), • macrovascular complications (cardiovascular disease,stroke/transient ischaemic attack, peripheral vascular disease), • all-cause mortality, • harms (including infection, pancreatic cancer, severe hypoglycaemia, serious hyperglycaemia and body weight), • cost and cost-effectiveness Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 12/2012Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 (n=2967) Qualitätsbewertung der Studien: • Cochrane risk of bias tool • McMaster Quality Assessment Scale of Harms (McHarm) tool Clinical, methodological and statistical (eg, I2 statistic) heterogeneity were considered. Bayesian random effects network meta-analysis (NMA) for HbA1c *Sonstige methodische Hinweise* Protocol registered with PROSPERO registry (CRD42013003624)
	Ergebnisdarstellung *Studienqualität:*

Table 3 Appraisal of risk of bias of the included studies using the Cochrane risk-of-bias tool[12]

Study	1	2	3	4	5	6	7
Fonseca *et al*[25]	Unclear	Low	Low	Low	High	Low	High
Gilman*[26]	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Unclear	High
Abdulwahid*[27]	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear
Lukashevich*[28]	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Makdissi *et al*[29]	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Low
Moses *et al*[30]	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Unclear	Unclear
Nogueira*[31]	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear	Unclear
Violante *et al*[32]	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Low	High
Owens *et al*[33]	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	High
Hermansen *et al*[34]	Low	Low	Low	Low	High	Unclear	High

Items:
1. Random sequence generation.
2. Allocation concealment.
3. Blinding of participants and personnel.
4. Blinding of outcome assessment.
5. Incomplete outcome data.
6. Selective reporting.
7. Other bias.
*Unpublished data.
High, high risk; Low, low risk; Unclear, unclear risk.

Results:

Reduction in HbA1c: network meta-analysis (based on 8 RCTs

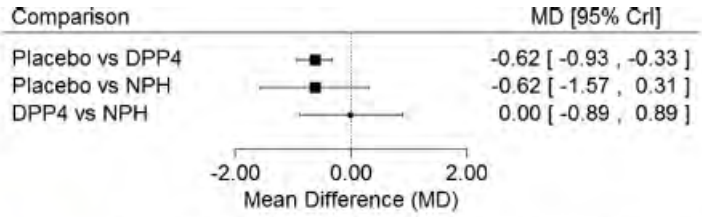


Figure 2 Glycosylated haemoglobin network meta-analysis results. This is the forest plot for the glycosylated haemoglobin network meta-analysis. CrI, credit limit; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; NPH, neutral protamine Hagedorn; MD, mean difference.

- ➔ Addition of DPP-4 inhibitors vs placebo significantly reduced HbA1c
- ➔ No sign. differences in HbA1c for neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin versus placebo and DPP-4 inhibitors versus NPH

Meta-analysis

Reduction in HbA1c:

superiority of DPP-4 inhibitor plus metformin + a sulfonylurea/ exenatide vs placebo plus metformin and a sulfonylurea/exenatide (5 RCTs, MD −0.61%, 95% CI −0.81% to −0.41%, I2=87%).

microvascular complications:

no differences in neuropathy between saxagliptin plus metformin and a sulfonylurea vs placebo plus metformin + a sulfonylurea after 24 weeks of follow-up (1 RCT; RR 6.95, 95% CI 0.36 to 133.13).

macrovascular complications

no differences in cardiovascular disease (unspecified or acute myocardial infarction26) between DPP-4 inhibitor plus metformin and a sulfonylurea/ exenatide versus placebo plus metformin and asulfonylurea/exenatide (2 RCTs, 22 w median follow up, RR 0.18, 95% CI 0.02 to 1.63, I2=0%)

all-cause mortality

	no differences in all-cause mortality between sitagliptin plus metformin and a sulfonylurea/ pioglitazone versus placebo plus metformin and a sulfonylurea/ pioglitazone (2 RCTs, 25w median follow up; RR 0.98, 95% CI 0.10 to 9.41, I2=0%). <u>Harms</u> • no differences in any harm (5 RCTs, RR 1.07, 95% CI 0.96 to 1.19, I2=22%) or overall harms that were treatment related (4 RCTs, RR 1.38, 95% CI 0.92 to 2.09, I2=67%) between DPP-4 inhibitor plus metformin and a sulfonylurea/exenatide/ pioglitazone versus placebo plus metformin and a sulfonylurea/exenatide/pioglitazone • no differences in severe hypoglycemia (2 RCTs, RR 0.69, 95% CI 0.16 to 2.94, I2=0% • lower risk for infections with DPP-4 inhibitor plus metformin and a sulfonylurea/ pioglitazone compared with those receiving placebo plus metformin and a sulfonylurea/pioglitazone (4 RCTs, RR 0.72, 95% CI 0.57 to 0.91, I2=0%M subgroup analyses for specific type of infections revealed no diff. • body weight: no differences after a median of 24 weeks of follow-up between DPP-4 inhibitor plus metformin and a sulfonylurea/exenatide/pioglitazone vs placebo plus metformin and a sulfonylurea/exenatide/pioglitazone (4 RCTs, MD 0.23 kg, 95% CI −1.58 to 2.04, I2=0%).; no differences for sitagliptin plus metformin and a sulfonylurea versus NPH insulin plus metformin and a sulfonylurea (1 RCT; MD −4.10 kg, 95% CI −11.32 to 3.12).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren DPP-4 inhibitors are superior to placebo and have similar effectiveness as NPH insulin in reducing HbA1c as a third-line therapy. This literature base can be improved by ensuring less patient dropouts, adequate reporting of patient characteristics and harms, and examining important diabetes outcomes, including healthcare utilisation, fractures, quality of life, cost and cost-effectiveness.

Qaseem A., 2012 **American College of Physicians** **[93]** Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians	The American College of Physicians (ACP) developed this guideline to present the evidence and provide clinical recommendations on the comparative effectiveness and safety of type 2 diabetes medications.
	Methodik Grundlage der Leitlinie The evidence report informing this guideline reviewed data for 11 FDA-approved, unique classes of drugs for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes Key question 1: In adults aged 18 years or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of these treatment options for the intermediate outcomes of glycemic control (in terms of hemoglobin A1c [HbA1c]), weight, or lipids? Key question 2: In adults aged 18 years or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of these treatment options in terms of the following long-term clinical outcomes: all-cause mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular and cerebrovascular morbidity (for example, myocardial infarction and stroke), retinopathy, nephropathy, and neuropathy? Key question 3: In adults aged 18 years or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative safety of these treatment options in terms of the following adverse events and side effects: hypoglycemia, liver injury, congestive heart failure, severe lactic acidosis, cancer, severe allergic reactions, hip and nonhip fractures, pancreatitis, cholecystitis, macular edema or decreased vision, and gastrointestinal side effects? Key question 4: Do safety and effectiveness of these treatment options differ across subgroups of adults with type 2 diabetes, in particular for adults aged 65 years or older, in terms of mortality, hypoglycemia, and cardiovascular and cerebrovascular outcomes? (no sufficient evidence available) Literature search: Update systematic search done by Johns Hopkins Evidence-based Practice Center. This review updates a 2007 systematic review on the

same topic in MEDLINE, EMBASE,
and the Cochrane Central Register of Controlled Trials until 2010

– *Quality of RCTs judged by Jadad scale*

LoE/GoR:
This guideline rates the recommendations by using the American College of Physicians guideline grading system, which is based on the GRADE system

Table 1. **The American College of Physicians Guideline Grading System***

Quality of Evidence	Strength of Recommendation	
	Benefits Clearly Outweigh Risks and Burden or Risks and Burden Clearly Outweigh Benefits	Benefits Finely Balanced With Risks and Burden
High	Strong	Weak
Moderate	Strong	Weak
Low	Strong	Weak
Insufficient evidence to determine net benefits or risks		

* Adopted from the classification developed by the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) workgroup.

Details of the ACP guideline development process can be found in ACP's methods paper

Recommendation 1: ACP recommends that clinicians add oral pharmacologic therapy in patients diagnosed with type 2 diabetes when lifestyle modifications, including diet, exercise, and weight loss, have failed to adequately improve hyperglycemia (Grade: strong recommendation; high-quality evidence).

Initiation of oral pharmacologic therapy is an important approach to effective management of type 2 diabetes. There are no data on the best time to add oral therapies to lifestyle modifications; thus, to avoid an unacceptable burden on patients, other complicating factors should be considered, such as life expectancy of the patient, presence or absence of microvascular and macrovascular complications, risk for adverse events related to glucose control, and patient preferences. The goal for HbA1c should be based on individualized assessment of risk for complications from diabetes, comorbidity, life expectancy, and patient preferences. An HbA1c level less than 7% based on individualized assessment is a reasonable goal for many but not all patients. (Based on 104 RCTs)

Recommendation 2: ACP recommends that clinicians prescribe monotherapy with metformin for initial pharmacologic therapy to treat

	most patients with type 2 diabetes (Grade: strong recommendation; high-quality evidence). Physicians and patients should discuss adverse event profiles before selecting a medication. Compared with baseline values, most diabetes medications (metformin, thiazolidinediones, and sulfonylureas) reduced baseline HbA1c by about 1 percentage point 3 or more months after the initiation of treatment. For adverse effects, metformin is associated with an increased risk for gastrointestinal side effects, sulfonylureas and meglitinides are associated with an increased risk for hypoglycemia, and thiazolidinediones are associated with an increased risk for heart failure (with no conclusive evidence for an increase in ischemic cardiovascular risk). However, in comparing the effectiveness of various agents, the evidence shows that metformin is the most efficacious agent as monotherapy and in combination therapy. (based on 66 RCTs) **Recommendation 3:** ACP recommends that clinicians add a second agent to metformin to treat patients with persistent hyperglycemia when lifestyle modifications and monotherapy with metformin fail to control hyperglycemia (Grade: strong recommendation; high-quality evidence). All dual-therapy regimens were more efficacious than monotherapies in reducing the HbA1c level in patients with type 2 diabetes by about 1 additional percentage point. Combination therapies with more than 2 agents were not included in the evidence review. No good evidence supports one combination therapy over another, even though some evidence shows that the combination of metformin with another agent generally tends to have better efficacy than any other monotherapy or combination therapy. However, combination therapies are also associated with an increased risk for adverse effects compared with monotherapy. […] adverse effects are generally worse with combination therapies that include a sulfonylurea. Although this guideline addresses only oral pharmacological therapy, patients with persistent hyperglycemia despite oral agents and lifestyle interventions may need insulin therapy.
Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes [86] Langfassung Version 3 (Stand April. 2014)	Herausgeber der NVL „THERAPIE DES TYP-2-DIABETES“: Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) , Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) , Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) (vertreten durch die DDG) , Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD) – Diese Leitlinie … ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 01. August 2018 gültig.
	Methodik (Details zur Methodik im Leitlinien-Report, Version 1, Jan 2014) Grundlage der Leitlinie: Systematische Recherche nach Leitlinien,

Konsensusverfahren, Bewertung von ausgewählten, aktuellen RCT

Suchzeitraum: inkl. 2012

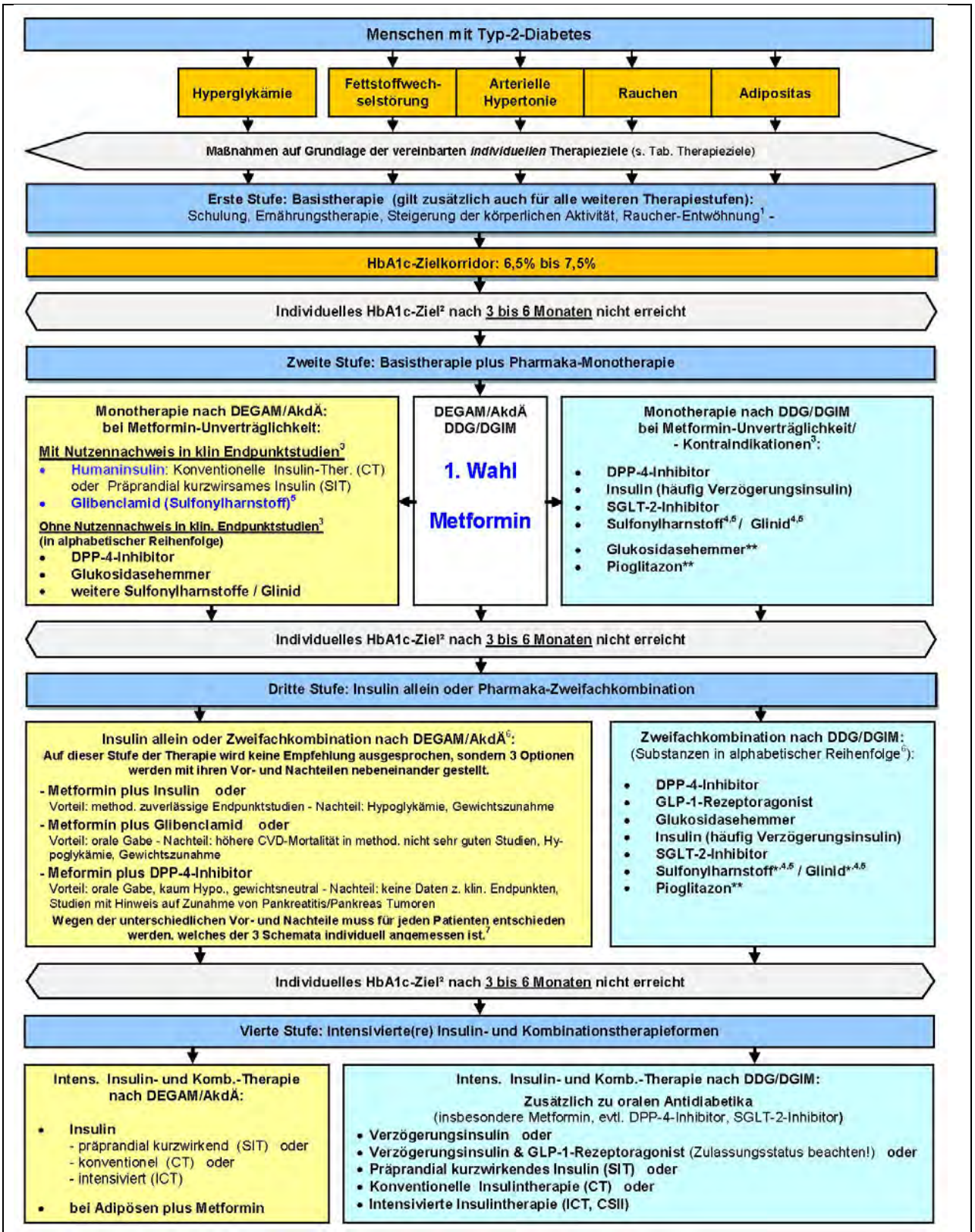
Die in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben (www.versorgungsleitlinien.de), soweit möglich an der Einteilung nach GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org/).“

Empfehlungs-grad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfehlung	„soll“	⇑⇑
		„soll nicht“	⇓⇓
B	Empfehlung	„sollte“	⇑
		„sollte nicht“	⇓
0	Offen	„kann“	⇔

Empfehlungen - **Pharmakotherapie**

Bei der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes sollte einem der beiden Algorithmen – von AkdÄ und DEGAM (gelb unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) bzw. von DDG und DGIM (türkis unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) gefolgt werden.

⇑ (starker Konsens)



(Hinweis: Weitere Details bzw. Ausführungen zum Algorithmus finden sich in der LL)

Fortsetzung NVL	Aufgrund unterschiedlicher Konzepte der Experten der die Inhalte der NVL verantwortenden Organisationen – inklusive unterschiedlicher Interpretation und unterschiedlicher klinischer Gewichtung der berücksichtigten Evidenz – konnte bei einzelnen Schritten der Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes keine Einigung erreicht werden. DDG und DGIM empfehlen ab Stufe 2 des Therapiealgorithmus ein in einigen Punkten vom gemeinsamen Vorschlag der AkdÄ und der DEGAM abweichendes therapeutisches Vorgehen. Die diesbezüglichen Divergenzen der DDG/DGIM und DEGAM/AkdÄ sind transparent in einem Algorithmus getrennt (farblich sichtbar) dargestellt und kommentiert. ---------- Orale Antidiabetika **<u>Orale Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte</u>** • Metformin Aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, makrovaskulärer Risikoreduktion sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate, wird heute Metformin als Antidiabetikum der ersten Wahl angesehen. Bei nicht ausreichender Senkung der Plasmaglukose sollte die Medikation mit Metformin fortgesetzt und mit Insulin kombiniert werden (Algorithmus von AkdÄ und DEGAM) oder es kann mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden (Algorithmus von DDG und DGIM). Als sehr häufige Nebenwirkungen treten gastrointestinale Beschwerden auf, Geschmacksveränderungen werden als häufige Nebenwirkungen genannt. Kontraindikationen sind wegen des Risikos von letalen Laktatazidosen besonders sorgfältig zu beachten. • Sulfonylharnstoffe (SH) Die dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. Die Wirksamkeit einer Sulfonylharnstofftherapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte für bestimmte Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) nachgewiesen werden…. Sulfonylharnstoffe sind für Patienten zu empfehlen, die Metformin nicht vertragen oder Kontraindikationen für diesen Wirkstoff aufweisen. Als häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu nennen, gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Hautreaktionen. **<u>Orale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte</u>**

	• Alpha-Glukosidasehemmer Diese Substanzen haben eine relativ schwache plasmaglukose-senkende Wirkung. • DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine) Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen besitzen DPP-4-Inhibitoren aufgrund ihres Wirkmechanismusses kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. • SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine) Dapagliflozin, als erster Vertreter der SGLT2-Inhibitoren, wirkt antihyperglykämisch durch Hemmung der renalen Glukosereabsorption. Auf Grund dieses Wirkmechanismus kommt es neben der Blutglukosesenkung (Senkung des HbA1c im Vergleich mit Placebo um 0,54 bis 0,68 %) zu einem Gewichtsverlust (im Mittel um 2 bis 3 kg) sowie zur Reduktion des Blutdrucks (im Mittel 4 mmHg systolisch, 2 mmHg diastolisch). Die antihyperglykämische Effektivität ist abhängig von der Nierenfunktion (eGFR). Bei Nierenfunktionseinschränkung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) wird der Einsatz von Dapagliflozin wegen nachlassender Effektivität nicht mehr empfohlen. Die Gabe von Dapagliflozin wird bei mit Schleifendiuretika therapierten Patienten nicht empfohlen, um eine Volumendepletion zu vermeiden. Insbesondere danach sowie bei gleichzeitiger Einnahme von Schleifendiuretika können die Patienten durch Flüssigkeitsverlust und Kreatininanstieg (bei über 65-Jährigen in 2,5 % vs. 1,1 % unter Placebo) bedroht werden. Glinide Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer. Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffe (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmedikamenten. Sie sind deshalb als Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes nicht vorteilhaft gegenüber Sulfonylharnstoffen und ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) empfohlen werden. • Glitazone (Thiazolidendione) Der Vertrieb von Rosiglitazon wurde aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profils am 01.11.2010 eingestellt. Pioglitazon kann nach einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses seit April 2011 nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnet werden. Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer Senkung der prä- und postprandialen Plasmaglukosespiegel sowie zu einer signifikanten Senkung des HbA1c. In Anbetracht des Nebenwirkungsspektrums und des unzureichenden Wirksamkeitsnachweises im Hinblick auf klinische

Endpunkte ist Pioglitazon nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) zu empfehlen.

Insulintherapie: Indikation und Schemata

Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Bei initialer Stoffwechseldekompensation kann eine primäre Insulintherapie, gegebenenfalls temporär, erforderlich sein.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Da bei der Insulintherapie keine Daten vorliegen, die die konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart belegen, kann diese deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden.	⇔
Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern.	⇑

Insulintherapieschemata

Es stehen fünf Formen der Insulintherapie zur Wahl:

• BOT: Basalunterstützte orale Therapie = Basalinsulin z. B. vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika;

• CT: Konventionelle Insulintherapie mit 1 bis 2 Injektionen eines Mischinsulins (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);

• SIT: Supplementäre Insulintherapie mit präprandialen Injektionen ohne Basalinsulin (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);

• ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie mit präprandialen Injektionen mit Basalinsulin, (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);

• BOT mit GLP-1-Rezeptoragonisten.

Die bei Typ-1-Diabetes eingesetzte kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) kann im Rahmen einer Einzelfallentscheidung eine Rolle spielen.

Vor Einleitung einer Insulintherapie muss der Patient in jedem Fall besonders geschult und die zuverlässige Selbstkontrolle der Plasmaglukose praktiziert und dokumentiert werden.

Kombinationstherapie von Insulin und oralen (bzw. parenteralen)

	Antidiabetika Wenn die Möglichkeiten der Basistherapie (körperliche Bewegung, ausgewogene Ernährung, Gewichtsabnahme, Stressbewältigung) für das Individuum ausgeschöpft sind, ist bei entsprechender Verträglichkeit und unter Berücksichtigung der Kontraindikation die Behandlung mit Metformin effektiv und effizient. Wegen der chronischen Progression der Erkrankung ist häufig zur Erreichung des individuellen Therapieziels und zur Minimierung schwerer Nebenwirkungen eine Kombination mit oralen Antidiabetika oder der Injektion plasmaglukosesenkender Pharmaka notwendig. Im Verlauf der Erkrankung benötigen viele Menschen mit Typ-2-Diabetes zur Erreichung ihres Therapieziels Insulin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen plasmaglukosesenkenden Prinzipien. Die Wahl der Therapiekombinationen oder der verschiedenen Insulintherapiemöglichkeiten ist nicht mit klinischen Endpunkten belegt. Daher richtet sich die Auswahl von Kombinationstherapie oder Insulinmonotherapie nach Patientenpräferenzen, individueller Verträglichkeit und Kontraindikationen, Hypoglykämierisiko, Körpergewicht, und der Heterogenität der Erkrankung. Jede Therapieform ist häufig zeitlich begrenzt und bedarf einer Therapieeskalation oder Modifikation im Laufe der Erkrankung und sollte stets die Reduktion des gesamten kardiovaskulären Risikos des Einzelnen berücksichtigen. **Parenterale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte** **GLP-1-Rezeptorgonisten (Inkretinmimetika, GLP-1-Analoga)** Die plasmaglukosesenkende Wirkung und die Verminderung des HbA1c ist für die GLP-1- Rezeptoragonisten (Exenatide, Exenatide LAR, Liraglutid und Lixisenatide) in klinischen Studien gezeigt worden. GLP-1-Rezeptoragonisten besitzen aufgrund ihres Wirkmechanismusses kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.
SIGN, 2010 [96] Management of diabetes - A national clinical guideline	SIGN=Scottish Intercollegiate Guidelines Network Fragestellung This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of diabetes.
	Methodik Grundlage der Leitlinie: Literaturrecherche Suchzeitraum: 2004-2008 (als Update der Version 55; Angaben zur Literaturrecherche in einem Extradokument auf der Webseite)

LEVELS OF EVIDENCE	
1^{++}	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1^{+}	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1^{-}	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2^{++}	High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2^{+}	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2^{-}	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

GRADES OF RECOMMENDATION	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1^{++}, 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 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^{+}

Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes

<u>Metformin:</u>

- Für übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 sollte eine Behandlung mit Metformin die erste Wahl sein (Empfehlungsgrad A)

<u>Sulfonylharnstoffe:</u>

- 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).

(<u>Thiazolidinedione:</u> *Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet (Kommentar FBMed))*

	DPP-4 Inhibitoren: • DPP-4 Inhibitoren sollte bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden um die Blutglukose Kontrolle zu verbessern (Empfehlungsgrad A) Alpha-glukosidase Inhibitoren: • Alpha-Glukosidase Inhibitoren können als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden, wenn sie vertragen werden (Empfehlungsgrad B). Meglitinide: *Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.* Glucagon Like Peptide (GLP)-1: • Zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m2) die bereits eine Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung bekommen. GLP-1 Agonisten werden normalerweise als Drittlinientherapie gegeben, bei Patienten bei denen eine Zweifachkombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung geführt hat (Empfehlungsgrad A). • Liraglutid kann als Drittlinientherapie nach unzureichender Blutzuckersenkung unter Metformin und Thiazolidinedione gegeben werden, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m2) zu erzielen (Empfehlungsgrad A). Insulin: • Die Gabe von oralem Metformin und Sulfonylharnstoffe sollte fortgeführt werden, wenn eine Insulintherapie angezeigt ist (Ziel: Verbesserung/Beibehaltung glykämische Kontrolle) (Empfehlungsgrad A). • Einmal tägliches NPH Insulin zur Nacht sollte gegeben werden, wenn zusätzlich zu einer Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung gegeben wird. Die Gabe von Basal Insulin Analoga sollte in Betracht gezogen werden wenn Bedenken auf ein Hyoglykämie Risiko besteht (Empfehlungsgrad A). • Lösliches Insulin oder schnellwirksame Insulin Analoga können bei einer Intensivierung der Insulin Therapie gegeben werden, um die glykämische Kontrolle beizubehalten oder zu verbessern (Empfehlungsgrad A).
NICE, 2009 [85] Type 2 diabetes The management of type 2 diabetes NICE clinical guideline 87	Suchzeitraum bis 2009 (Zulassungrelevante Informationen wie „withdrawal of market authorisation“ wurden auch nach 2009 ergänzt; Detaillierte Angaben zur Methodik und Suchstrategie finden sich in Online-Appendices) Teilweise wurden die Empfehlungen in der „clinical guideline Type 2 diabetes newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes” aktualisiert. (The guideline gives details of the methods and the evidence used to develop the recommendations.)
Issued: May 2009 last modified: July 2014	Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung: **Metformin** • Start metformin treatment in a person who is overweight or obese (tailoring the assessment of body-weight-associated risk according to ethnic group) and whose blood glucose is

	inadequately controlled by lifestyle interventions (nutrition and exercise) alone.
	• Consider metformin as an option for first-line glucose-lowering therapy for a person who is not overweight.
	• Continue with metformin if blood glucose control remains or becomes inadequate and another oral glucose-lowering medication (usually a sulfonylurea) is added.
	• Step up metformin therapy gradually over weeks to minimise risk of gastrointestinal (GI) side effects. Consider a trial of extended-absorption metformin tablets where GI tolerability prevents continuation of metformin therapy.
	• The benefits of metformin therapy should be discussed with a person with mild to moderate liver dysfunction or cardiac impairment so that: - due consideration can be given to the cardiovascular-protective effects of the drug; - an informed decision can be made on whether to continue or stop the metformin.
	
	Insulin secretagogues
	• Consider a sulfonylurea as an option for first-line glucose-lowering therapy if:
	  • the person is not overweight
	  • the person does not tolerate metformin (or it is contraindicated)
	  • **or** a rapid response to therapy is required because of hyperglycaemic symptoms.
	
	• Add a sulfonylurea as second-line therapy when blood glucose control remains or becomes inadequate with metformin.
	• Continue with a sulfonylurea if blood glucose control remains or becomes inadequate and another oral glucose-lowering medication is added.
	• Prescribe a sulfonylurea with a low acquisition cost (but not glibenclamide) when an insulin secretagogue is indicated.
	• When drug concordance is a problem, offer a once-daily, long-acting sulfonylurea.
	• Educate a person being treated with an insulin secretagogue, particularly if renally impaired, about the risk of hypoglycaemia.
	
	Rapid-acting insulin secretagogues
	• Consider offering a rapid-acting insulin secretagogue to a person with an erratic lifestyle.
	
	Acarbose
	• Consider acarbose for a person unable to use other oral glucose-lowering medications.
	
	DPP-4 inhibitors (sitagliptin, vildagliptin)
	Consider adding a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) instead of a sulfonylurea as second-line therapy to first-line metformin when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c ≥ 6.5%, or other higher level agreed with the individual) if:

	• the person is at significant risk of hypoglycaemia or its consequences (for example, older people and people in certain jobs [for example, those working at heights or with heavy machinery] or people in certain social circumstances [for example, those living alone]), • or the person does not tolerate a sulfonylurea or a sulfonylurea is contraindicated. Consider adding a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) as second-line therapy to first-line sulfonylurea monotherapy when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c ≥ 6.5%, or other higher level agreed with the individual) if: • the person does not tolerate metformin, or metformin is contraindicated. Consider adding sitagliptin as third-line therapy to first-line metformin and a second-line sulfonylurea when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c ≥ 7.5% or other higher level agreed with the individual) and insulin is unacceptable or inappropriate. Only continue DPP-4 inhibitor therapy (sitagliptin, vildagliptin) if the person has had a beneficial metabolic response (a reduction of at least 0.5 percentage points in HbA1c in 6 months). Discuss the potential benefits and risks of treatment with a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) with the person to enable them to make an informed decision. **GLP-1 mimetic (exenatide)** Consider adding a GLP-1 mimetic (exenatide) as third-line therapy to first-line metformin and a second-line sulfonylurea when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c ≥ 7.5%, or other higher level agreed with the individual), and the person has: • a body mass index (BMI) ≥ 35.0 kg/m2 in those of European descent (with appropriate adjustment for other ethnic groups) and specific psychological • or medical problems associated with high body weight, or a BMI < 35.0 kg/m2, and therapy with insulin would have significant occupational implications or weight loss would benefit other significant obesity-related comorbidities. Only continue GLP-1 mimetic (exenatide) therapy if the person has had a beneficial metabolic response (a reduction of at least 1.0 percentage point in HbA1c and a weight loss of at least 3% of initial body weight at 6 months. **Glucose control: insulin therapy** **Oral agent combination therapy with insulin** When starting basal insulin therapy: • continue with metformin and the sulfonylurea (and acarbose, if used) • review the use of the sulfonylurea if hypoglycaemia occurs.

	When starting pre-mixed insulin therapy (or mealtime plus basal insulin regimens):
	• continue with metformin
	• continue the sulfonylurea initially, but review and discontinue if hypoglycaemia occurs.
	
	Insulin therapy
	• Discuss the benefits and risks of insulin therapy when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c ≥ 7.5% or other higher level agreed with the individual) with other measures. Start insulin therapy if the person agrees.
	• For a person on dual therapy who is markedly hyperglycaemic, consider starting insulin therapy in preference to adding other drugs to control blood glucose unless there is strong justification not to.
	• When starting insulin therapy, use a structured programme employing active insulin dose titration
	
	Initiate insulin therapy from a choice of a number of insulin types and regimens:
	• Begin with human NPH insulin injected at bed-time or twice daily according to need.
	  • Consider, as an alternative, using a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) if:
	  • the person needs assistance from a carer or healthcare professional to inject insulin, and use of a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) would reduce the frequency of injections from twice to once daily,
	  • or the person's lifestyle is restricted by recurrent symptomatic hypoglycaemic episodes,
	  • or the person would otherwise need twice-daily NPH insulin injections in combination with oral glucose-lowering drugs,
	  • or the person cannot use the device to inject NPH insulin.
	
	• Consider twice-daily pre-mixed (biphasic) human insulin (particularly if HbA1c ≥ 9.0%). A once-daily regimen may be an option.
	• Consider pre-mixed preparations that include short-acting insulin analogues, rather than pre-mixed preparations that include short-acting human insulin preparations, if:a person prefers injecting insulin immediately before a meal, or hypoglycaemia is a problem, or blood glucose levels rise markedly after meals.
	
	• Consider switching to a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) from NPH insulin in people: who do not reach their target HbA1c because of significant hypoglycaemia, or who experience significant hypoglycaemia on NPH insulin irrespective of the level of HbA1c reached, or who cannot use the device needed to inject NPH insulin but

	who could administer their own insulin safely and accurately if a switch to a long-acting insulin analogue were made, or who need help from a carer or healthcare professional to administer insulin injections and for whom switching to a long-acting insulin analogue would reduce the number of daily injections.
American Diabetes Association, 2015 [3] Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. (Jährliches update siehe auch 2014 [2]).	**Absicht/Ziel:** The American Diabetes Association's (ADA's) Standards of Care are intended to provide clinicians, patients, researchers, payers, and other interested individuals with the components of diabetes care, general treatment goals, and tools to evaluate the quality of care.
	Methodik: • Standards of Care: ADA position statement that provides key clinical practice recommendations. • ADA position statements are typically based on a systematic review or other review of published literature. Position statements undergo a formal review process. They are updated annually or as needed. • Professional Practice Committee (PPC) is a multidisciplinary expert committee comprised of physicians, diabetes educators, registered dietitians, and others who have expertise in a range of areas, including adult and pediatric endocrinology, epidemiology, public health, lipid research, hypertension, and preconception and pregnancy care. • PPC members systematically searched MEDLINE for human studies related to each section and published since 1 January 2014. Recommendations were revised based on new evidence or, in some cases, to clarify the prior recommendation or match the strength of the wording to the strength of the evidence. • Feedback from the larger clinical community was valuable for the 2015 revision of the Standards of Care. Readers who wish to comment on the Standards of Medical Care in Diabetesd2015 are invited to do so. LoE

Table 1—ADA evidence-grading system for "Standards of Medical Care in Diabetes"

Level of evidence	Description
A	Clear evidence from well-conducted, generalizable randomized controlled trials that are adequately powered, including • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis Compelling nonexperimental evidence; i.e., "all or none" rule developed by the Centre for Evidence-Based Medicine at the University of Oxford Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
B	Supportive evidence from well-conducted cohort studies • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies Supportive evidence from a well-conducted case-control study
C	Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies • Evidence from randomized clinical trials with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) • Evidence from case series or case reports Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation
E	Expert consensus or clinical experience

GoR: nicht dargestellt

Pharmacological Therapy for Hyperglycemia in Type 2 Diabetes Recommendations

- Metformin, if not contraindicated and if tolerated, is the preferred initial pharmacological agent for type 2 diabetes. (A)
  - In patients with metformin intolerance or contraindications, consider an initial drug from other classes depicted in Fig. 7.1 under "Dual therapy" and proceed accordingly.
- In newly diagnosed type 2 diabetic patients with markedly symptomatic and/or elevated blood glucose levels or A1C, consider insulin therapy, with or without additional agents, from the outset. (E)
- If noninsulin monotherapy at maximum tolerated dose does not achieve or maintain the A1C target over 3 months, add a second oral agent, a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist, or insulin. (A)
- A patient-centered approach should be used to guide choice of pharmacological agents. Considerations include efficacy, cost, potential side effects, effects on weight, comorbidities, hypoglycemia risk, and patient preferences. (E)
- Due to the progressive nature of type 2 diabetes, insulin therapy is eventually indicated for many patients with type 2 diabetes. (B)

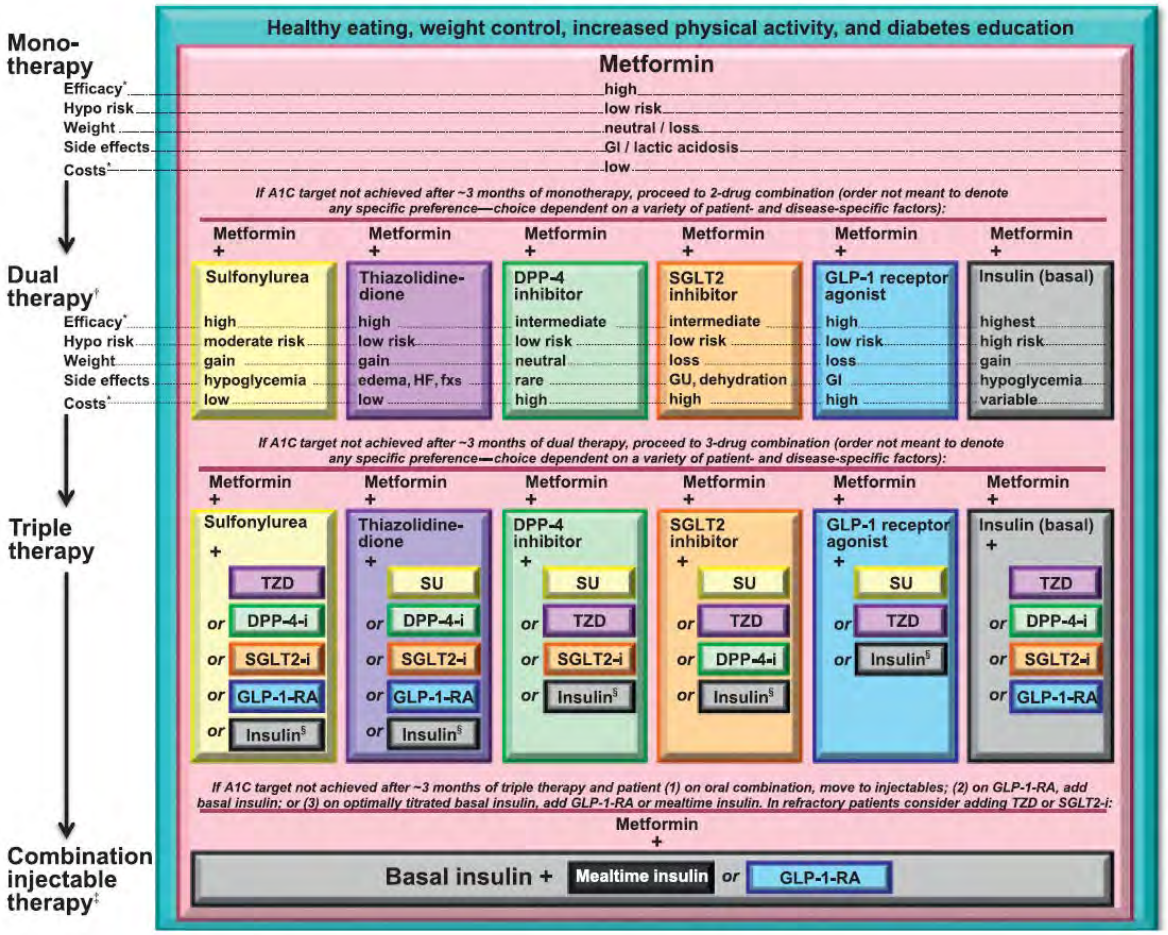


Figure 7.1—Antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations (15). The order in the chart was determined by historical availability and the route of administration, with injectables to the right; it is not meant to denote any specific preference. Potential sequences of antihyperglycemic therapy for patients with type 2 diabetes are displayed, with the usual transition moving vertically from top to bottom (although horizontal movement within therapy stages is also possible, depending on the circumstances). DPP-4-i, DPP-4 inhibitor; fxs, fractures; GI, gastrointestinal; GLP-1-RA, GLP-1 receptor agonist; GU, genitourinary; HF, heart failure; Hypo, hypoglycemia; SGLT2-i, SGLT2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione. *See ref. 15 for description of efficacy categorization. †Consider starting at this stage when A1C is ≥9%. ‡Consider starting at this stage when blood glucose is ≥300–350 mg/dL (16.7–19.4 mmol/L) and/or A1C is ≥10–12%, especially if symptomatic or catabolic features are present, in which case basal insulin + mealtime insulin is the preferred initial regimen. §Usually a basal insulin (NPH, glargine, detemir, degludec). Adapted with permission from Inzucchi et al. (15).

Combination therapy:

A comparative effectiveness meta-analysis (17) suggests that overall each new class of noninsulin agents added to initial therapy lowers A1C around 0.9–1.1%.

17. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med 2011;154:602–613

If the A1C target is not achieved after approximately 3 months, consider a combination of metformin and one of these six treatment options: sulfonylurea, thiazolidinedione, DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, or basal insulin (Fig. 7.1).

For all patients, consider initiating therapy with a dual combination when A1C is ≥9% to more expeditiously achieve the target A1C level. Insulin has the advantage of being effective where other agents may not be and should be considered as part of any combination regimen when hyperglycemia is severe, especially if symptoms are present or any catabolic features (weight loss, ketosis) are in evidence. Consider initiating combination insulin injectable therapy when blood glucose Is ≥300–350 mg/dL (16.7–19.4 mmol/L) and/or A1C is ≥10–12%. As the patient's glucose toxicity resolves, the regimen can, potentially, be subsequently simplified.

Insulin therapy:

Basal insulin alone is the most convenient initial insulin regimen, beginning at 10 U or 0.1–0.2 U/kg, depending on the degree of hyperglycemia. Basal insulin is usually prescribed in conjunction with metformin and possibly one additional noninsulin agent.
If basal insulin has been titrated to an acceptable fasting blood glucose level, but A1C remains above target, consider advancing to combination injectable therapy (Fig. 7.2) to cover postprandial glucose excursions. Options include adding a GLP-1 receptor agonist or mealtime insulin, consisting of one to three injections of rapid-acting insulin analog (lispro, aspart, or glulisine) administered just before eating.

Once an insulin regimen is initiated, dose titration is important, with adjustments made in both mealtime and basal insulins based on the prevailing blood glucose levels and an understanding of the pharmacodynamic profile of each formulation (pattern control) → see figure below.

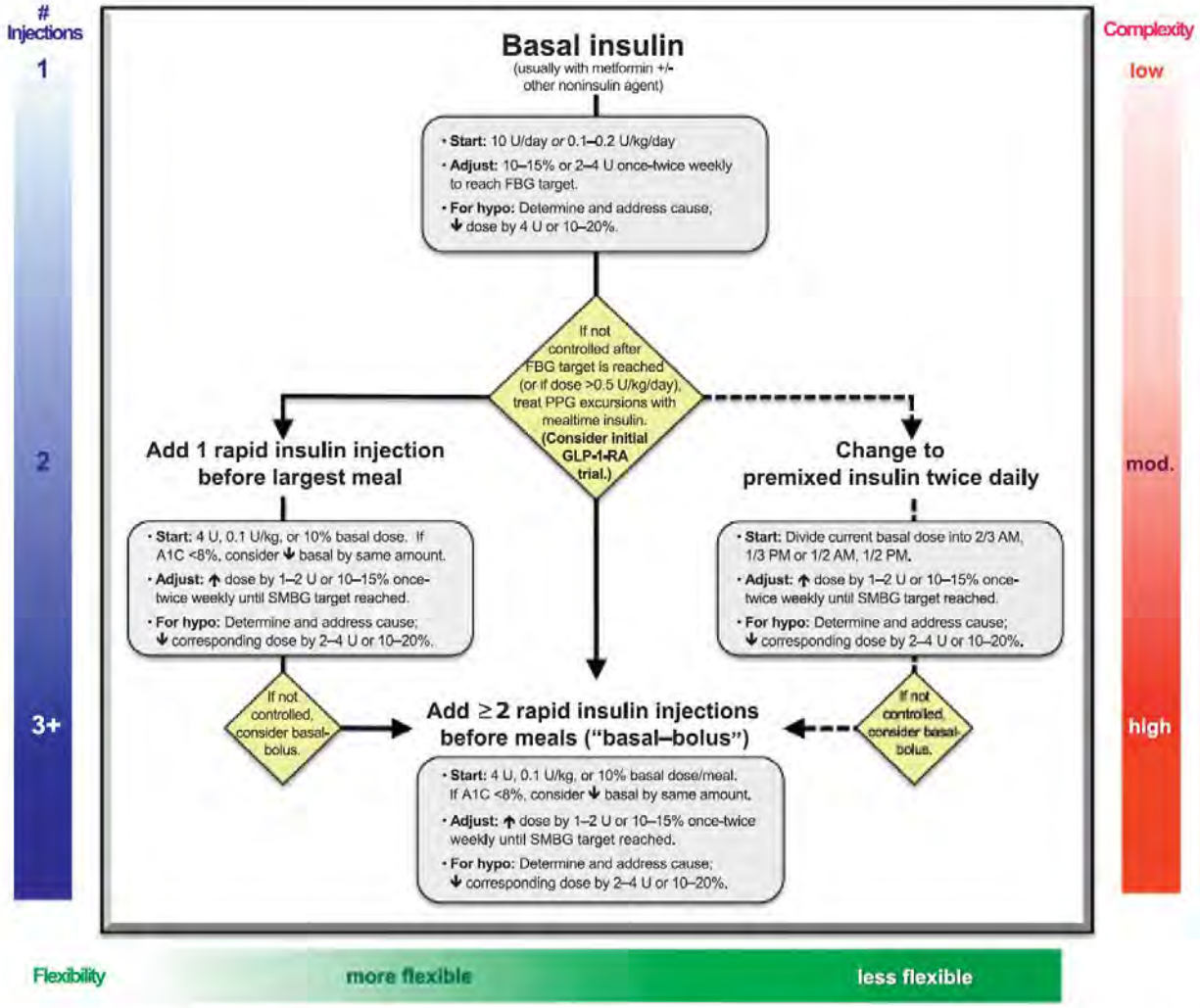


Figure 7.2—Approach to starting and adjusting insulin in type 2 diabetes (15). FBG, fasting blood glucose; GLP-1-RA, GLP-1 receptor agonist; hypo, hypoglycemia; mod., moderate; PPG, postprandial glucose; #, number. Adapted with permission from Inzucchi et al. (15).

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

CADTH, 2013 **[8]** **Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes — Update**	Fragestellung 1. What is the comparative efficacy and safety of third-line antidiabetes drugs in adults with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic control on metformin and a sulfonylurea? Update zu: “Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea” siehe [10]
Siehe auch CADTH, 2014 [9] Erratum [9]	Methodik Population: patients inadequately controlled with metformin and sulfonylurea combination therapy Intervention/ Komparator: Metformin and a sulfonylurea plus any one of the following: placebo/no treatment, GLP-1 analogue, DPP-4 inhibitor, meglitinide, TZD, alpha-glucosidase inhibitor, insulin (basal, bolus, biphasic). Agents within each drug class were included in the review only if they were approved for marketing in one or more of the following countries: Canada, the United States (US), or the European Union (EU). Endpunkt: mortality, diabetes-related complications, A1C, bodyweight, hypoglycemia, and serious adverse events Beobachtungszeitraum: mind. 4 Wochen Suchzeitraum: 2009- May 2012 (als Update zur Recherche 1980-2009) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 46 articles describing 40 RCT (n=k.A.)
	Evidence was available for the following 8 drug classes: alpha-glucosidase inhibitors (5 RCTs), meglitinides (1 RCT), TZDs (10 RCTs), DPP-4 inhibitors (3 RCTs), GLP-1 analogues (7 RCTs), basal insulin (20 RCTs), bolus insulin (1 RCT), and biphasic insulin (12 RCTs). **Network meta-analyses were conducted for change from baseline in A1C and change from baseline in body weight.** **Hb A1C**; 24 RCTs (n = 8,517). With the exception of alpha-glucosidase inhibitors and meglitinides, all classes achieved statistically significant reductions in A1C (range –0.72% to –1.15%) relative to metformin and a sulfonylurea alone. The addition of a basal or biphasic insulin resulted in mean differences of –15% (95% credible interval [CrI], –1.49% to –0.83%) and –1.12% (95% CrI: –1.52% to –0.75%) respectively, and resulted in the most favourable rankings for reducing A1C. (*Anmerkung FBMed: An dieser Stelle werden die korrigierten Ergebnisse dargestellt, siehe Erratum [9]*) Estimates for basal insulin, TZDs, DPP-4 inhibitors, alpha-

	glucosidase inhibitors, GLP-1 analogues, and meglitinides were largely unchanged in the revised analysis of A1C, with the effect sizes shifting by no more than –0.07% from the original estimates. The result for biphasic insulin changed from –1.12% to –1.29% and the result for bolus insulin changed from –1.02% to –1.51%. The relatively large change in the bolus insulin estimate is not surprising as the 4T study was the only randomized controlled trial (RCT) that investigated this drug class. **body weight;** 18 RCTs (n = 7,907). When added to metformin and a sulfonylurea, basal insulin, biphasic insulin, a rapid-acting insulin analogue, or a thiazolidinedione was associated with a significantly greater increase in body weight than occurred with metformin and a sulfonylurea alone (range 1.9 kg to 5.0 kg). DPP-4 inhibitors and alpha-glucosidase inhibitors were weight neutral; whereas, GLP-1 analogues were associated with statistically significant weight loss (–1.6 kg, 95% CrI, –2.8 to –0.4). Meglitinides appeared to be trending toward an increase in body weight; however, the wide confidence intervals (CIs) indicate considerable uncertainty in the estimate of effect (2.6 kg [95% CrI, –0.7 to 6.0]). **Overall Hypoglycemia,** 28 RCT (n= 8,553); An NMA was not performed for this outcome due to the large variation in the control group event rates of overall hypoglycemia There was a degree of variability in the clinical definitions of this outcome across RCTs. The most common differences were the specific blood glucose threshold for hypoglycemia (range ≤ 3.0 mmol/L to ≤ 4.0 mmol/L), and whether or not patients were required to validate symptoms of hypoglycemia with self-monitoring of blood glucose. The studies demonstrated that basal insulin, TZDs, DPP-4 inhibitors, and GLP-1 analogues were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than placebo when given in combination with metformin and a sulfonylurea. **Severe Hypoglycemia;** 25 RCTs (n=15,111) Severe hypoglycemia was typically defined as an event requiring third-party assistance. Events of severe hypoglycemia were relatively rare for all drug classes including the insulins, limiting the ability to conduct comparisons across drug classes. Six RCTs compared treatment strategies involving the use of biphasic or basal insulin. The largest was a three-arm trial that randomized patients to treatment with biphasic insulin (BiAsp30), basal insulin (determir), or bolus insulin (aspart), each in addition to continued metformin and sulfonylurea. This RCT reported a statistically significant increase in risk of severe hypoglycemia with bolus insulin versus basal insulin (OR [95% CI], 4.14 (1.36 to 12.59]) and a trend toward more events with biphasic versus basal insulin (OR [95% CI], 2.82 [0.89 to 9.00]). **Long-term complications of diabetes:** There were no RCTs designed to assess differences in long-term

	diabetes-related complications.
	Anmerkung FBMed: An error was identified in the CADTH report *Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes —Update* published in July 2013. A data entry error occurred in the conduct of CADTH's network meta-analyses for glycated hemoglobin (A1C) for third-line pharmacotherapy. Specifically, the effect size for basal insulin against biphasic insulin from the 4T trial (Holman et al, 2007)[2] was incorrectly entered as –0.5%, when it should have been entered as 0.5%. This document provides a summary of the corrected results for the network meta-analyses. The correction of this error did not alter the overall conclusions regarding the comparative efficacy of the third-line drugs studied with respect to A1C.
CADTH 2010 **[7]** **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)** **Optimal Theapy Report; Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis**	*Objective:* To conduct a systematic review of the clinical evidence pertaining to second-line antidiabetes drugs for patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Methods:* Active and placebo-controlled randomized controlled trials (RCTs) of antihyperglycemic agents used in patients with type 2 diabetes inadequately controlled or intolerant to metformin monotherapy were identified through electronic databases, grey literature, reference lists, conference abstracts, and stakeholder consultation. Outcomes of interest included glycosylated hemoglobin (A1C), hypoglycemia, long-term complications of diabetes, mortality, quality of life, and serious adverse effects. Mixed treatment comparison (MTC) and pairwise meta-analyses were conducted to pool trial results, when appropriate. Numerous sensitivity analyses were performed to examine robustness of meta-analytic results. *Clinical:* Evidence for eight classes of second-line antidiabetes therapies in adults with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy was identified. The methodological quality of the evidence was generally low. All agents achieved statistically significant reductions in A1C, and there were no statistically significant differences between drug classes. Events of severe hypoglycemia were very rare for all agents; however, the insulins and insulin secretagogues were associated with a higher risk for overall hypoglycemia than the other agents. A modest increase in body weight was observed with most second-line therapies, the exceptions being dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, alpha-glucosidase inhibitors, and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues. There was little evidence regarding the effect of second-line antidiabetes drugs on the long-term complications of diabetes or mortality. *Conclusion:* Sulfonylureas are equally efficacious as other agents when used as second-line treatment after inadequate control with metformin monotherapy

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 01.06.2015

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
#2	(diabetes mellitus type 2) or (type 2 diabet*) or (diabetes mellitus type II) or (type II diabet*) or DMT2:ti (Word variations have been searched)
#3	(diabetes mellitus type 2) or (type 2 diabet*) or (diabetes mellitus type II) or (type II diabet*) or DMT2:ab (Word variations have been searched)
#4	diabet* and mellitus* and (typ*2 or type*2 or T2 or typ*II or type*II or TII):ti (Word variations have been searched)
#5	diabet* and mellitus* and (typ*2 or type*2 or T2 or typ*II or type*II or TII):ab (Word variations have been searched)
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5
#7	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees
#8	metformin:ti (Word variations have been searched)
#9	metformin:ab (Word variations have been searched)
#10	#7 or #8 or #9
#11	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees
#12	(Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors) or (Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors) or (Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors) or (Dipeptidyl-Peptidase 4) or (Dipeptidyl Peptidase 4) or (Dipeptidyl-Peptidase IV) or (Dipeptidyl Peptidase IV):ti (Word variations have been searched)
#13	(Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors) or (Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors) or (Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors) or (Dipeptidyl-Peptidase 4) or (Dipeptidyl Peptidase 4) or (Dipeptidyl-Peptidase IV) or (Dipeptidyl Peptidase IV):ab (Word variations have been searched)
#14	(gliptin*) or (DPP*):ti (Word variations have been searched)
#15	(gliptin*) or (DPP*):ab (Word variations have been searched)
#16	#11 or #12 or #13 or #14 or #15
#17	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees
#18	sulfonylurea:ti (Word variations have been searched)
#19	sulfonylurea:ab (Word variations have been searched)
#20	MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees
#21	#17 or #18 or #19
#22	insulin or hyperglycemia or hyperglycemic:ti (Word variations have been searched)
#23	insulin or hyperglycemia or hyperglycemic:ab (Word variations have been searched)
#24	#20 or #22 or #23
#25	"sglt*2" or "sglt2" or "sodium glucose cotransporter2" or "sodium glucose co*transporter*2":ti (Word variations have been searched)
#26	"sglt*2" or "sglt2" or "sodium glucose cotransporter2" or "sodium glucose

	co*transporter*2":ab (Word variations have been searched)
#27	#26 or #25
#28	#27 or #24 or #21 or #16 or #10
#29	#28 and #6
#30	#29 Publication Year from 2010 to 2015

Recherche nach Systematischen Reviews und HTA in MEDLINE (PubMed) am 01.06.2015

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
#2	Search (((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND ((((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract]) OR DMT2[Title/Abstract])
#3	Search ((#1) OR #2)
#4	Search ((Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract])
#5	Search (Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms] OR alpha-Glucosidases[MeSH Terms])
#6	Search ((((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract])
#7	Search ((#6) OR #5)
#8	Search ((Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea*[Title/Abstract])
#9	Search (Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms])
#10	Search (((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract])
#11	Search ((#10) OR #9)
#12	Search ((“sglt*2”[Title/Abstract]) OR “sglt2”[Title/Abstract])
#13	Search ((“sodium glucose cotransporter2”[Title/Abstract]) OR “sodium glucose co*transporter*2”[Title/Abstract])
#14	Search (((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract]))
#15	Search ((#12) OR #13) OR #14)
#16	Search ((((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15)
#17	Search ((#3) AND #16)
#18	Search ((#17) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))
#19	Search ((#17) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND

	analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
#20	Search ((#18) OR #19)
#21	Search ((#18) OR #19) Filters: published in the last 5 years
#22	Search (#21 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) Filters: published in the last 5 years

Leitlinien in Medline (PubMed) am 01.06.2015

Suchfrage	Suchfrage
#1	Search "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
#2	Search (((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND ((((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract]) OR DMT2[Title/Abstract])
#3	Search ((#1) OR #2)
#4	Search ((Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract])
#5	Search (Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms] OR alpha-Glucosidases[MeSH Terms])
#6	Search ((((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract])
#7	Search ((#6) OR #5)
#8	Search ((Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea*[Title/Abstract])
#9	Search (Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms])
#10	Search (((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract])
#11	Search ((#10) OR #9)
#12	Search (("sglt*2"[Title/Abstract]) OR "sglt2"[Title/Abstract])
#13	Search (("sodium glucose cotransporter2"[Title/Abstract]) OR "sodium glucose co*transporter*2"[Title/Abstract])
#14	Search (((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract]))
#15	Search ((#12) OR #13) OR #14)
#16	Search ((((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15)
#17	Search ((#3) AND #16)
#18	Search ((#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title])) Filters: published in the last 5 years

Literatur

1. **Amate JM, Lopez-Cuadrado T, Almendro N, Bouza C, Saz-Parkinson Z, Rivas-Ruiz R, Gonzalez-Canudas J**. Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract 2015; 69 (3): 292-304.

2. **American Diabetes Association**. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. Diabetes Care 2014; 7 (Suppl 1): 14-80.

3. **American Diabetes Association**. Standards of Medical Care in Diabetes—2015. Diabetes Care 2015; 38 (Supplement 1): S1-S93.

4. **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.

5. **Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan MA, Ranasinghe P, Nicholson WK, Block L, Odelola O, Dalal DS, Ogbeche GE, Chandrasekhar A, Hutfless S, Bass EB, Segal JB**. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update [Internet]. Rockville,MD (USA): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2011; AHRQ Comparative Effectiveness Reviews (Report No.: 11-EHC038-EF).

6. **Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, Kassai B, Moreau A, Gueyffier F, Cornu C**. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS Med 2012; 9 (4): e1001-204.

7. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)**. Second-line therapy for patients with diabetes inadequately controlled on metformin: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Ottawa (CAN): CADTH, 2010

8. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)**. Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes - Update. Ottawa (CAN): CADTH,2014. .http://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes%20Update_Third-line_e.pdf, Zugriff am 01.06.2015.

9. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)**. Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes erratum. Ottawa (CAN): CADTH, 2014 http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes%20Update%20-%20Erratum%20-%20Third-line.pdf, Zugriff am 02.06.2015.

10. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)**. Third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulfonylurea. Ottawa (CAN): CADTH, 2010 http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes_TR_Clinical_Report_Final_e.pdf, Zugriff am 16.06.2015.

11. **Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N**. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open 2012; 2 (5): e001007.

12. **Craddy P, Palin HJ, Johnson KI**. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. Diabetes Ther 2014; 5 (1): 1-41.

13. **Du Q, Wu B, Wang YJ, Yang S, Zhao YY, Liang YY**. Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Curr Med Res Opin 2013; 29 (11): 1487-94.

14. **Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R**. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2014; 384 (9961): 2228-34.

15. **Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Capuano A, Giugliano D**. Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. BMJ Open 2014; 4 (6): e005442.

16. **Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Giugliano D**. Insulin analogs and glycosylated hemoglobin target of less than 7% in type 2 diabetes: a systematic review of randomized trials. Metab Syndr Relat Disord 2011; 9 (3): 167-76.

17. **Gamble JM, Clarke A, Myers KJ, Agnew MD, Hatch K, Snow MM, Davis EM**. Incretin-based medications for type 2 diabetes: an overview of reviews. Diabetes Obes Metab 2015; 17 (7): 649-58.

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

19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Beschluss wurde durch das BMG beanstandet). Berlin (Ger): G-BA, 2010 (Beschluss wurde durch das BMG beanstandet): http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1142/, Zugriff am 16.06.2015.

20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vom 15. Mai 2008. Berlin: G-BA, 2008

21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide. Berlin (Ger): G-BA, 2008 https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/736/, Zugriff am 17.06.2015.

22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin (Absatz 5b, erneute Nutzenbewertung). Berlin (Ger): G-BA, 2013 http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1713/, Zugriff am 17.06.2015.

23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin/ Metformin vom 07.08.2014. Berlin (Ger): G-BA, 2014

https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2043/2014-08-07_AM-RL-XII_Dapagliflozin_Metformin_2014-02-15-D-097.pdf, Zugriff am 16.06.2015.

24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). Berlin (Ger): G-BA, 2013 http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1827/, Zugriff am 17.06.2015.

25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin. Berlin (Ger): G-BA, 2013 http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1822/, Zugriff am 16.06.2015.

26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vildagliptin vom 21. Mai 2015. Berlin (Ger): G-BA, 2015

27. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vildagliptin/Metformin. Berlin (Ger): G-BA, 2013 http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1826/, Zugriff am 16.06.2015.

28. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Canagliflozin vom 04.09.2014. Berlin (Ger): G-BA, 2014

29. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin. Berlin (Ger): G-BA, 2013 http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/51/#tab/beschluesse, Zugriff am 16.06.2015.

30. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V-Sitagliptin/ Metformin. Berlin (Ger): G-BA, 2013 http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1823/, Zugriff am 16.06.2015.

31. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vildagliptin. Berlin (Ger): G-BA, 2013 http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1824/, Zugriff am 17.06.2015.

32. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Saxagliptin. Berlin (Ger): G-BA, 2013 http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1825/, Zugriff am 17.06.2015.

33. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA, 2008 https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/654/, Zugriff am 16.06.2015.

34. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA, 2010 https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1142/, Zugriff am 17.06.2015.

35. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. Berlin (Ger): G-BA, 2008 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-588/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_TrG.pdf, Zugriff am 17.06.2015.

36. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin. Berlin (Ger): G-BA, 2008 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2523/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_TrG.pdf, Zugriff am 17.06.2015.

37. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA, 2010 http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf, Zugriff am 17.06.2015.

38. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA, 2010 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1280/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_ZD.pdf, Zugriff am 17.06.2015.

39. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin. Berlin (Ger): G-BA, 2012 http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf. Zugriff am 17.06.2015.

40. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/ Metformin. Berlin (Ger): G-BA, 2013; https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1705/, Zugriff am 17.06.2015.

41. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet). Vom 4. Dezember 2014. Veröffentlichungsdatum: 30. April 2015. Berlin (Ger): G-BA, 2014;

42. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Veröffentlichungsdatum: 28. April 2015. Berlin (Ger): G-BA, 2014;

43. **Gerrald KR, Van SE, Wines RC, Runge T, Jonas DE**. Saxagliptin and sitagliptin in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2012; 14 (6): 481-92.

44. **Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K**. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care 2011; 34 (2): 510-7.

45. **Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K**. Multiple HbA1c targets and insulin analogues in type 2 diabetes: a systematic review. J Diabetes Complications 2011; 25 (4): 275-81.

46. **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; 14 (12): 1061-72.

47. **Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T**. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. BMJ 2012; (334): e1771.

48. **Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, Lundstrom LH, Almdal T**. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. CMAJ Open 2014; 2 (3): E162-E175.

49. **Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, Lundstrøm LH, Almdal T**. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (4): CD009008.

50. **Hou L, Zhao T, Liu Y, Zhang Y**. Efficacy and safety of sitagliptin compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes showing inadequately controlled glycosylated hemoglobin with metformin monotherapy: A meta-analysis. Exp Ther Med 2015; 9 (4): 1528-36.

51. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-04 Vers. 1.0. Köln (Ger): IQWiG, 2005; https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf, Zugriff am 17.06.2015.

52. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report A05-23 Vers.1.0. Köln (Ger): IQWiG, 2007; https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf, Zugriff am 17.06.2015.

53. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-05A Vers.

1.0. Köln (Ger): IQWiG, 2008; https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, Zugriff am 17.06.2015.

54. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-05C. Version 1.0. Stand: 06.04.2009. Köln (Ger): IQWiG, 2009; https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, Zugriff am 18.06.2015.

55. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. (Auftrag A05-03) Version 1.1. Stand: 26.02.2009. Köln (Ger): IQWiG, 2009; https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf, Zugriff am 18.06.2015.

56. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A11-19 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG, 2011; https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF, Zugriff am 17.06.2015.

57. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Rapid Report A05-07. Köln (Ger): IQWiG, 2011; https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf, Zugriff am 17.06.2015.

58. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag V09-04 Version 1.0. Köln (Ger): IQWiG, 2011;

59. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V (A12-11 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG, 2012; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_11_linagliptin_erneute_nutzenbewertung_gemass_35a_absatz_5b_sgb_v_dossierbewertung.2694.html, Zugriff am 17.06.2015.

60. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Addendum zum Auftrag A12-16 Saxagliptin-Metformin (A13-14). Köln (Ger): IQWiG, 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 161).https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_14_addendum_zum_auftrag_a12_16_saxagliptin_metformin.3642.html, Zugriff am 17.06.2015.

61. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Addendum zum Auftrag A12-18 Dapagliflozin (A13-18). Köln (Ger): IQWiG, 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_18_addendum_zum_auftrag_a12_18_dapagliflozin.3660.html, Zugriff am 17.06.2015.

62. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Addendum zum Auftrag A13-03 Sitagliptin/Metformin (A13-29). Köln (Ger): IQWiG,

2013;
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_29_addendum_zum_auftrag_a13_03_sitagliptin/metformin.3742.html, Zugriff am 17.06.2015.

63. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Addendum zum Auftrag A13-16 Vildagliptin (A13-30). Köln (Ger): IQWiG, 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_30_addendum_zum_auftrag_a13_16_vildagliptin.3743.html, Zugriff am 17.06.2015.

64. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Addendum zum Auftrag A13-17 Vildagliptin/Metformin (A13-31). Köln (Ger): IQWiG, 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_31_addendum_zum_auftrag_a13_17_vildagliptin/metformin.3744.html, Zugriff am 17.06.2015.

65. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Dapaglilozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A12-18 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG, 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_18_dapagliflozin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3218.html, Zugriff am 17.06.2015.

66. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Saxagliptin (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-32 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG, 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_32_saxagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3754.html, Zugriff am 17.06.2015.

67. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-01 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_01_saxagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3644.html, Zugriff am 17.06.2015.

68. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A12-16 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG, 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_16_saxagliptin/metformin_wirkstoffkombination_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3049.html, Zugriff am 17.06.2015.

69. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-12 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG, 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_12_saxagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3651.html, Zugriff am 17.06.2015.

70. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-02 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG, 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_02_sit

agliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3649.html, Zugriff am 17.06.2015.

71. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Sitagliptin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-03 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG, 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_03_sitagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3650.html, Zugriff am 17.06.2015.

72. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-16 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG, 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_16_vildagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3638.html, Zugriff am 17.06.2015.

73. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Vildagliptin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-17 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_17_vildagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3639.html, Zugriff am 17.06.2015.

74. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Canagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-12). Köln (Ger): IQWiG, 2014; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-472/2014-06-12_Nutzenbewertung%20IQWiG_Canagliflozin.pdf, Zugriff am 17.06.2015.

75. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Dapagliflozin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-07). Köln (Ger): IQWiG, 2014; https://www.iqwig.de/download/A14-07_Dapagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 17.06.2015.

76. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Insulin degludec - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-13). Köln (Ger): IQWiG, 2014; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-505/2014-07-30_A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 17.06.2015.

77. **Kaercher KC, Zinman B, Retnakaran R**. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes and Endocrinology 2013; 1 (1): 28-34.

78. **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.

79. **Landman GW, de Bock GH, van Hateren KJ, van Dijk PR, Groenier KH, Gans RO, Houweling ST, Bilo HJ, Kleefstra N**. Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. PLoS One 2014; 9 (2): e82880.

80. **Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, Papatheodorou K, Bekiari E, Tsapas A**. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014; 16 (10): 984-93.

81. **Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, Zaccaro E, Coleman CI**. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. PLoS One 2015; 10 (4): e0125879.

82. **Monami M, Dicembrini I, Kundisova L, Zannoni S, Nreu B, Mannucci E**. A meta-analysis of the hypoglycemic risk in randomized controlled trials with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obesity and Metabolism 2014; 16 (9): 833-40.

83. **Monami M, Genovese S, Mannucci E**. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2013; 15 (10): 938-53.

84. **Monami M, Nardini C, Mannucci E**. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2014; 16 (5): 457-66.

85. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. Stand: Juli 2014. London (UK): NICE, 2009.

86. **Nationales VersorgungsLeitlinien-Programm der Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)**. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ - 2 - Diabetes. Langfassung, 1. Auflage Version 4 August 2013 Zuletzt geändert: November 2014. Berlin (Ger): AWMF, 2014 http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-001g.html, Zugriff am 01.06.2015.

87. **Orme M, Fenici P, Lomon ID, Wygant G, Townsend R, Roudaut M**. A systematic review and mixed-treatment comparison of dapagliflozin with existing anti-diabetes treatments for those with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea monotherapy. Diabetol Metab Syndr 2014; 6 73.

88. **Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, Bhatti SK, Lavie CJ, Bell DS, O'Keefe JH**. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol 2012; 110 (6): 826-33.

89. **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.

90. **Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN**. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014; 16 (5): 410-7.

91. **Poolsup N, Suksomboon N, Setwiwattanakul W**. Efficacy of various antidiabetic agents as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. ISRN Endocrinol 2012; 2012 798146.

92. **Price HI, Agnew MD, Gamble JM**. Comparative cardiovascular morbidity and mortality in patients taking different insulin regimens for type 2 diabetes: a systematic review. BMJ Open 2015; 5 (3): e006341.

93. **Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P**. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2012; 156 (3): 218-31.

94. **Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, Niesyczynski G, Lis J, Syta A, Malecki MT**. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetol 2015; [Epub ahead of print]

95. **Rys P, Wojciechowski P, Siejka S, Malecki P, Hak L, Malecki MT**. A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus--a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract 2014; 68 (3): 304-13.

96. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**. Management of diabetes. A national clinical guideline; No.116. Edinburgh (UK): SIGN, 2010 http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf, Zugriff am 01.06.2015.

97. **Shyangdan DS, Royle PL, Clar C, Sharma P, Waugh NR**. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. BMC Endocr Disord 2010; 10 20.

98. **Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A**. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (10): CD006423.

99. **Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR**. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3 (1): 43-51.

100. **Swinnen SG, Simon Airin CR, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH**. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (7): CD006383.

101. **Tricco AC, Antony J, Khan PA, Ghassemi M, Hamid JS, Ashoor H, Blondal E, Soobiah C, Yu CH, Hutton B, Hemmelgarn BR, Moher D, Majumdar SR, Straus SE**. Safety and effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus intermediate-acting insulin or placebo for patients with type 2 diabetes failing two oral antihyperglycaemic agents: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open 2014; 4 (12): e005752.

102. **Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A**. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2013; 159 (4): 262-74.

103. **Wang T, Gou Z, Wang F, Ma M, Zhai SD**. Comparison of GLP-1 Analogues versus Sitagliptin in the Management of Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis of Head-to-Head Studies. PLoS One 2014; 9 (8): e103798.

104. **Wojciechowski P, Niemczyk-Szechowska P, Olewinska E, Jaros P, Mierzejewska B, Skarzynska-Duk J, Malecki MT, Rys P**. Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Pol Arch Med Wewn 2015; 125 (3): 141-51.

105. **Wu D, Li L, Liu C**. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014; 16 (1): 30-7.

106. **Yang XP, Lai D, Zhong XY, Shen HP, Huang YL**. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2014; 70 (10): 1149-58.

107. **Yin J, Deng H, Qin S, Tang W, Zeng L, Zhou B**. Comparison of repaglinide and metformin versus metformin alone for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract 2014; 105 (3): e10-5.

108. **Zhang F, Xiang H, Fan Y, Ganchuluun TA, Kong W, Ouyang Q, Sun J, Cao B, Jiang H, Nie S**. The effects of sulfonylureas plus metformin on lipids, blood pressure, and adverse events in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Endocrine 2013; 44 (3): 648-58.

109. **Zhang Q, Dou J, Lu J**. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyses. Diabetes Res Clin Pract 2014; 105 (3): 313-21.

110. **Zhang Y, Hong J, Chi J, Gu W, Ning G, Wang W**. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulphonylureas----A meta-analysis from randomized clinical trials. Diabetes Metab Res Rev 2013; 30 (3): 241-56.

111. **Zhu H, Zhu S, Zhang X, Guo Y, Shi Y, Chen Z, Leung SW**. Comparative efficacy of glimepiride and metformin in monotherapy of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetol Metab Syndr 2013; 5 (1): 70.

112. **Zhuang YG, Peng H, Huang F**. A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17 (19): 2566-70.