

IQWiG-Berichte – Nr. 144

**Linagliptin –
Erneute Nutzenbewertung
gemäß § 35a Absatz 5b SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A12-11
Version: 1.0
Stand: 29.11.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Linagliptin – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

03.09.2012

Interne Auftragsnummer:

A12-11

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Wolfgang Kerner, Klinik für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten des Klinikums
Karlsburg, Karlsburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Cornelia Rüdiger
- Gertrud Egger
- Charlotte Guddat
- Tatjana Janzen
- Thomas Kaiser
- Stefan Lhachimi
- Regine Potthast
- Wiebke Sieben
- Min Zhou

Schlagwörter: Linagliptin, Diabetes mellitus – Nichtinsulinpflichtiger, Nutzenbewertung

Keywords: Linagliptin, Diabetes mellitus – Type 2, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	8
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	20
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	20
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	22
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	22
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	23
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	23
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	24
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	27
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	27
2.7.2.3.2 Studienpool	30
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	30
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	31
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial	34
2.7.2.4.3 Ergebnisse	34

2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	43
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	43
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	43
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	43
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	43
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	44
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	45
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	45
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	45
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	45
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	46
3	Kosten der Therapie	47
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	47
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	47
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	47
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz.....	47
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	48
3.2.1	Behandlungsdauer	48
3.2.2	Verbrauch	48
3.2.3	Kosten.....	49
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	49
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	49
3.2.6	Versorgungsanteile	49
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	49

4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	50
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	50
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	50
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	50
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	51
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	51
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	51
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	52
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53
6	Literatur	55
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	58

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	3
Tabelle 2: Zulassungsvoraussetzungen von Linagliptin als Mono- und Kombinationstherapie	7
Tabelle 3: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Linagliptin.....	7
Tabelle 4: Charakterisierung der Studien – RCT, direkter Vergleich Therapieregime Linagliptin vs. Therapieregime Glimепирid (Studie 1218.20, Zweifachkombination mit Metformin)	10
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich Therapieregime Linagliptin vs. Therapieregime Glimепирid (Studie 1218.20, Zweifachkombination mit Metformin).....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich Therapieregime Linagliptin vs. Therapieregime Glimепирid (Studie 1218.20, Zweifachkombination mit Metformin).....	12
Tabelle 7: Ergebnisse zum Vergleich des Therapieregimes Linagliptin vs. Therapieregime Glimепирid (Studie 1218.20, Zweifachkombination mit Metformin)	17
Tabelle 8: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie	23
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation nach Art der Vorbehandlung – RCT, direkter Vergleich Therapieregime Linagliptin vs. Therapieregime Glimепирid (Studie 1218.20, Zweifachkombination mit Metformin), Datenquelle: Dossier	32
Tabelle 10: Gegenüberstellung der Dossiers zu Linagliptin 2011 und 2012	48
Tabelle 11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	52
Tabelle 12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	53

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Veränderung des HbA1c-Wertes (adjustierter Mittelwert) über die Dauer der Studie 1218.20 (<i>Full Analysis Set</i> , LOCF), Datenquelle: Studienbericht.....	14
Abbildung 2: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwerte) über die Dauer der Studie 1218.20 (<i>Full Analysis Set</i> , LOCF), Datenquelle: Studienbericht	14
Abbildung 3: Anzahl klassifizierter Hypoglykämien im Verlauf der Studie 1218.20.....	15
Abbildung 4: Anzahl der schwerwiegenden zerebralen Ereignisse im Verlauf der Studie 1218.20.....	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
EMA	European Medicines Agency
DDD	Defined daily dose
FAS	Full analysis set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Myokardinfarkt
MW	Mittelwert
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomised Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	Transitorische ischämische Attacke
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	versus

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der erneuten Nutzenbewertung des Wirkstoffs Linagliptin gemäß § 35a Absatz 5b SGB V beauftragt. Der pU hatte eine erneute Nutzenbewertung beantragt, weil der Zusatznutzen aufgrund nicht vollständig vorgelegter erforderlicher Nachweise als nicht belegt galt. Die erste Bewertung des Wirkstoffs Linagliptin wurde am 02.01.2012 veröffentlicht (Auftrag 11-19 [1]).

Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.09.2012 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin/ eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die Einbindung im Projektverlauf zu spezifischen Fragen. Des Weiteren wurde die für die Erstbewertung des Wirkstoffs erhaltene schriftliche Beantwortung einer/ eines externen Sachverständigen von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis herangezogen.

Für die Bewertung wurde zudem die für die Erstbewertung des Wirkstoffs erhaltene schriftliche Beantwortung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen herangezogen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [2]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der erneuten Nutzenbewertung des Wirkstoffs Linagliptin gemäß § 35a Absatz 5b SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.09.2012 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin

- in der Monotherapie im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen (Glimepirid, Glibenclamid),
- in der Zweifachtherapie mit Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen (Glimepirid, Glibenclamid) plus Metformin und
- in der Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Metformin plus Humaninsulin

als jeweils zweckmäßiger Vergleichstherapie, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

Ergebnisse

Monotherapie

Zur Monotherapie mit Linagliptin lag keine Studie zum direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Eine vom pU durchgeführte Recherche nach Studien mit Sulfonylharnstoffen erbrachte auch keine Studien, die für einen indirekten Vergleich geeignet wären. Die vom pU für die Monotherapie genannte placebokontrollierte Studie 1218.50 (erste Studienphase) lässt keine Aussage zum Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu. Insgesamt lagen daher keine Studien vor, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Monotherapie mit Linagliptin geeignet wären.

Zweifachtherapie

Für die Zweifachtherapie wurde eine potenziell relevante direkt vergleichende Studie (Vergleich Linagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin, Studie 1218.20) identifiziert. Diese Studie ist auch die einzige Studie, die der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin in der Zweifachtherapie herangezogen hat. Aufgrund der Studienanlage wurde in der Studie 1218.20 jedoch nicht allein ein Vergleich von Linagliptin vs. Glimepirid durchgeführt, wie er für die Zusatznutzenbewertung notwendig gewesen wäre. Stattdessen wurden zwei unterschiedliche Therapiestrategien verglichen (Therapiestrategie ohne konkreten Blutzuckerzielwert vs. blutzuckerzielwertgesteuerte Therapiestrategie), für

die jeweils unterschiedliche Wirkstoffe eingesetzt wurden (Linagliptin bzw. Glimepirid). Es ist daher nicht sicher, dass die in der Studie beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind. Sie können auch allein durch die unterschiedlichen Therapiestrategien bedingt sein.

Die Ergebnisse der Studie 1218.20 selbst stützen diese Annahme. Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der HbA1c-Veränderung, so zeigt sich, dass unter der zielwertgerichteten Therapie mit Glimepirid während der Titrationsphase (erste 12 Wochen der Studie) ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes auf die angestrebten normnahen Werte vorliegt. Der minimale HbA1c-Wert wird nach etwa 16 Wochen erreicht. Auch in der Linagliptin-Gruppe ist eine anfängliche Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Diese ist in Relation zur Glimepirid-Gruppe jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen ist nach ca. 16 Wochen am größten. Zum Studienende gleichen sich die erreichten HbA1c-Werte beider Behandlungsgruppen etwas an, der Unterschied bleibt jedoch statistisch signifikant (Test auf Unterschied). Die Unterschiede in der Absenkung des HbA1c-Wertes gehen auch aus den in den vorliegenden Unterlagen enthaltenen Responderanalysen zum HbA1c-Wert hervor. Für Patienten mit einem HbA1c-Wert von 6,5 % oder mehr zum Studienbeginn ist die Chance (gemessen durch das OR) am Ende der Studie einen HbA1c-Wert von weniger als 6,5 % zu haben mit Linagliptin 0,69-mal kleiner als mit Glimepirid. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (Linagliptin-Gruppe: 10,9 % der Patienten; Glimepirid-Gruppe: 14,7 % der Patienten; OR 95 %-KI: 0,69 [0,50; 0,95], $p = 0,024$). Ähnliches gilt für eine Senkung des HbA1c-Wertes um mindestens 0,5 Prozentpunkte zu Woche 104 (Linagliptin-Gruppe: 26,2 % der Patienten; Glimepirid-Gruppe: 33,5 % der Patienten; OR 95 %-KI: 0,70 [0,56; 0,88], $p = 0,002$).

Der zeitliche Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien korrespondiert erwartungsgemäß mit dem beschriebenen Verlauf der Blutzuckersenkung. Hypoglykämien höheren Schweregrades traten insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie und deutlich häufiger unter Glimepirid erstmals auf. Nach dieser Phase wurden bis zur Woche 52 nur noch vereinzelt erstmalige Hypoglykämien beobachtet, in der zweiten Studienhälfte traten solche Hypoglykämien gar nicht mehr auf.

Auch der zeitliche Verlauf des Auftretens schwerwiegender zerebraler Ereignisse (operationalisiert als solche Ereignisse des Endpunkts zerebrovaskuläre Störungen, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurden) korrespondiert mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Der zwischen den Behandlungsgruppen beobachtete Unterschied ist allein auf den ersten Studienzeitraum bis Woche 16 zurückzuführen. Danach treten in beiden Behandlungsgruppen nur noch einzelne Ereignisse auf, ohne dass sich eine Tendenz zugunsten einer der Behandlungsgruppen zeigt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass für wesentliche Endpunkte der Studie 1218.20 (Hypoglykämien höheren Schweregrades und zerebrale Ereignisse) der zeitliche Verlauf ihres Auftretens mit dem der Blutzuckersenkung korrespondiert. Die erheblichen Unterschiede in

der Blutzuckersenkung zwischen den Behandlungsgruppen wurden offenbar durch die einseitige Zielwertvorgabe für Glimpirid induziert. Die Ergebnisse der Studie 1218.20 können daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin gegenüber Glimpirid nicht herangezogen werden.

Dreifachtherapie

Zur Dreifachtherapie mit Linagliptin lag keine Studie zum direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein indirekter Vergleich wurde vom pU nicht durchgeführt, da dies aus seiner Sicht methodologisch nicht möglich ist. Die vom pU für die Dreifachtherapie genannte placebokontrollierte Studie 1218.18 lässt keine Aussage zum Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu. Insgesamt lagen daher keine Studien vor, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Dreifachtherapie mit Linagliptin geeignet wären.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU legt keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin in der Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor.

Insgesamt gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin. Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Linagliptin wurde für die folgende Indikation durchgeführt: Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle.

Linagliptin ist in der Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie zugelassen [4]. Detaillierte Angaben sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Zulassungsvoraussetzungen von Linagliptin als Mono- und Kombinationstherapie

Monotherapie Linagliptin	Bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist
Zweifachtherapie Linagliptin + Metformin	Wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen
Dreifachtherapie Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen

Der pU benennt im Dossier als zweckmäßige Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimperid) für die Mono- und Zweifachtherapie und Humaninsulin plus Metformin für die Dreifachtherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht damit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Tabelle 3 zeigt die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Übersicht.

Tabelle 3: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Linagliptin

	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA und des pU
Monotherapie Linagliptin	Sulfonylharnstoff ^a
Zweifachtherapie Linagliptin + Metformin	Sulfonylharnstoff ^a + Metformin
Dreifachtherapie Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin + Metformin
a: Glimperid, Glibenclamid	

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Bis zum 10.07.2012 abgeschlossene Studien des pU zu Linagliptin (Studienliste des pU).
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zu Linagliptin (letzte Suche 09.07.2012 in bibliografischen Datenbanken bzw. 09.07.2012 in Studienregistern, Recherchen des pU)
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „Sulfonylharnstoff“ (letzte Suche 10.07.2012 in bibliografischen Datenbanken bzw. 10.07.2012 in Studienregistern, Recherchen des pU)

Zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU wurde eine eigene Recherche zu Linagliptin in Studienregistern durchgeführt. Diese Recherche umfasste den Zeitraum bis zum 14.09.2012. Das Ergebnis der Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Monotherapie

Zur Monotherapie mit Linagliptin lag keine Studie zum direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Eine vom pU durchgeführte Recherche nach Studien mit Sulfonylharnstoffen erbrachte auch keine Studien, die für einen indirekten Vergleich geeignet wären. Die vom pU für die Monotherapie genannte placebokontrollierte Studie 1218.50 (erste Studienphase) lässt keine Aussage zum Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu. Insgesamt lagen daher keine Studien vor, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Monotherapie mit Linagliptin geeignet wären.

Zweifachtherapie

Für die Zweifachtherapie wurde eine potenziell relevante direkt vergleichende Studie (Vergleich Linagliptin plus Metformin vs. Glimperid plus Metformin, Studie 1218.20) identifiziert. Diese Studie ist auch die einzige Studie, die der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin in der Zweifachtherapie herangezogen hat. Aufgrund der Studienanlage wurde in der Studie 1218.20 jedoch nicht allein ein Vergleich von Linagliptin vs. Glimperid durchgeführt, wie er für die Zusatznutzenbewertung notwendig gewesen wäre. Stattdessen wurden zwei unterschiedliche Therapiestrategien verglichen (Therapiestrategie ohne konkreten Blutzuckerzielwert vs. blutzuckerzielwertgesteuerte Therapiestrategie), für die jeweils unterschiedliche Wirkstoffe eingesetzt wurden (Linagliptin bzw. Glimperid). Die

Ergebnisse der Studie 1218.20 sind daher für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht interpretierbar. Nähere Ausführungen hierzu finden sich im nachfolgenden Abschnitt 2.3.2.

Zusammenfassend lag daher keine Studie vor, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Zweifachtherapie mit Linagliptin geeignet wäre.

Dreifachtherapie

Zur Dreifachtherapie mit Linagliptin lag keine Studie zum direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein indirekter Vergleich wurde vom pU nicht durchgeführt, da dies aus seiner Sicht methodologisch nicht möglich ist. Die vom pU für die Dreifachtherapie genannte placebokontrollierte Studie 1218.18 lässt keine Aussage zum Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu. Insgesamt lagen daher keine Studien vor, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Dreifachtherapie mit Linagliptin geeignet wären.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Nachfolgend wird die Studie 1218.20, die der pU zur Bewertung des Zusatznutzens einer Zweifachtherapie mit Linagliptin herangezogen hat, näher beschrieben. Dabei wird, auch unter Bezugnahme auf einzelne Ergebnisse der Studie, erläutert, warum die Studie 1218.20 für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet ist.

In Tabelle 4 wird das Design der Studie 1218.20 in der Übersicht dargestellt. In Tabelle 5 werden die in der Studie verwendeten Interventionen charakterisiert. Tabelle 6 zeigt die Charakteristika der Patienten in der Studie 1218.20.

Tabelle 4: Charakterisierung der Studien – RCT, direkter Vergleich Therapieregime Linagliptin vs. Therapieregime Glimepirid (Studie 1218.20, Zweifachkombination mit Metformin)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
1218.20	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, Vorbehandlung mit Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum. Metformin Tagesdosis \geq 1500 mg oder geringer sofern dies die maximal tolerierte Dosis war	Therapieregime mit Linagliptin (N = 776) Therapieregime mit Glimepirid (N = 775) Davon Zulassungspopulation ^b : Therapieregime mit Linagliptin (n = 545) Therapieregime mit Glimepirid (n = 548)	Wash-out: 6 Wochen Run-in: 2 Wochen Behandlung: 104 Wochen Follow-up: 1 Woche	16 Länder in Afrika, Asien, Europa, USA Behandlungszeitraum: 02/2008–12/2010	Primär: HbA1c-Veränderung von Studienanfang bis Woche 52 und Woche 104 Sekundär: Hypoglykämien, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D), unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Relevante Population für die Bewertung: Patienten, die mit einer Metformin-Monotherapie vorbehandelt wurden.</p> <p>N: Anzahl randomisierter und behandelter Patienten, n: relevante Subpopulation, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, vs.: versus</p>						

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich Therapieregime Linagliptin vs. Therapieregime Glimepirid (Studie 1218.20, Zweifachkombination mit Metformin)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
1218.20	Linagliptin 1 x täglich 5 mg oral Placebo für Glimepirid Blutzuckerzielwert: keiner	Glimepirid 1 x täglich 1, 2, 3, oder 4 mg Placebo für Linagliptin Blutzuckerzielwert: Die Glimepiriddosis wurde in den ersten 12 Wochen der Behandlung in 4-wöchigen Intervallen hochtitriert, solange die Nüchternblutglukosewerte über 110 mg/dl lagen (Selbstmessung der Patienten)	Metformin \geq 1500 mg täglich ^a
<p>a: Bei einer täglichen Dosis < 1500 mg musste der Prüfarzt diese als die maximal tolerierte Dosis bestätigen. Die bei den Patienten jeweils eingesetzte Dosis durfte während des Studienverlaufs nicht geändert werden. RCT: randomisierte kontrollierte Studie, vs.: versus</p>			

Bei der Studie 1218.20 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte und doppelblinde Zulassungsstudie. Sie wurde mit erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt, bei denen trotz Behandlung mit Metformin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde. Eingeschlossen waren Patienten, die entweder mit einer Metformin-Monotherapie oder mit Metformin in Kombination mit einem oder mehreren weiteren oralen Antidiabetika vorbehandelt waren. Da etwa 30 % der Patienten mit 2 oder mehr oralen Antidiabetika vorbehandelt worden waren, wurden nur ca. 70 % der Studienpopulation zulassungskonform behandelt (Vorbehandlung mit Metformin allein [4]: 1093 von 1551 Patienten).

Zwischen den Behandlungsgruppen bestanden keine maßgeblichen Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung, Vorbehandlung, HbA1c-Wert zu Studienbeginn oder Herkunft. Die Patienten waren im Mittel ca. 60 Jahre alt. Etwa 40 % der Patienten waren weiblich. In die Studie wurden überwiegend Patienten kaukasischer Herkunft eingeschlossen. Über die Hälfte der Patienten litt seit mehr als 5 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2, bei weniger als 10 % der Patienten wurde die Krankheit vor weniger als 1 Jahr diagnostiziert. Der HbA1c-Wert (Langzeitmarker für den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel) lag zum Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen im Mittel bei 7,7 %.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich Therapieregime Linagliptin vs. Therapieregime Glimperid (Studie 1218.20, Zweifachkombination mit Metformin)

Gruppe	Therapieregime Linagliptin (+ Metformin)	Therapieregime Glimperid (+ Metformin)
N	776	775
Alter [Jahre]		
MW (SD)	59,8 (9,4)	59,8 (9,4)
Geschlecht w / m [%]	40,5 / 59,5	39,2 / 60,8
Dauer der Erkrankung, n (%) ^{a, b}		
< 1 Jahr	50 (6,5)	58 (7,7)
> 1 bis 5 Jahre	316 (41,4)	291 (38,5)
> 5 Jahre	398 (52,1)	406 (53,8)
HbA1c-Wert zum Studienbeginn [%] ^b		
MW (SD)	7,7 (0,9)	7,7 (0,9)
Anzahl vorheriger OAD, n (%) ^b		
1	535 (70,0)	534 ^c (70,7)
2	228 (29,8)	220 (29,1)
3	1 (0,1)	1 (0,1)
Tägl. Metformindosis, n (%) ^{b, d}		
< 1500 mg	58 (7,6)	44 (5,8)
≥ 1500 mg	706 (92,4)	711 (94,2)
Ethnische Gruppe ^e		
Kaukasisch	660 (85,1)	659 (85,0)
Asiatisch	94 (12,1)	96 (12,4)
Schwarz / afroamerikanisch	20 (2,6)	18 (2,3)
Lateinamerikanisch	21 (2,7)	19 (2,5)
<p>a: Zeit seit Diagnose des Diabetes. b: Basierend auf der FAS-Population mit 764 Patienten in der Linagliptin-Gruppe und 755 Patienten in der Glimperid-Gruppe. FAS-Population ist definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation, mit einem validen HbA1c-Wert zu Studienanfang und einem HbA1c-Wert in der Behandlungsphase. c: Anzahl der Patienten entstammen den vorliegenden Unterlagen. Diskrepanz zur Angabe in Modul 4 des Dossiers. Dort sind 543 (70,7) Patienten angegeben. d: Bei Studieneinschluss. e: Es handelt sich um nicht-disjunkte Gruppen, sodass sich deren Anteile an der Gesamtpopulation zu mehr als 100 % aufsummieren können. FAS: <i>Full analysis set</i>, MW: Mittelwert, m: männlich, N: Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, w: weiblich, vs.: versus</p>		

Die Studie umfasste eine 6-wöchige *Wash-out*-Phase für Patienten, die zusätzlich zu Metformin mit einem oder mehreren weiteren oralen Antidiabetika vorbehandelt worden waren, eine 2-wöchige *Run-in*-Phase mit Placebo, eine Behandlungsperiode von 104 Wochen und eine Nachbeobachtungsphase von 1 Woche. Die Patienten erhielten die Studienmedikation wie folgt: Linagliptin 1-mal täglich 5 mg oral oder Glimperid 1-mal

täglich 1, 2, 3 oder 4 mg oral mit jeweils Placebogabe der anderen Medikation. Die tägliche Glimepiriddosis wurde in den ersten 12 Wochen der Behandlungsphase in Intervallen von 4 Wochen titriert, solange die Nüchternblutglukosewerte über 110 mg/dl lagen (Selbstmessung der Patienten). Zusätzlich sollte die Behandlung mit Metformin in beiden Behandlungsgruppen als Basistherapie wie vor Studienbeginn und mit unveränderter Dosis weitergeführt werden.

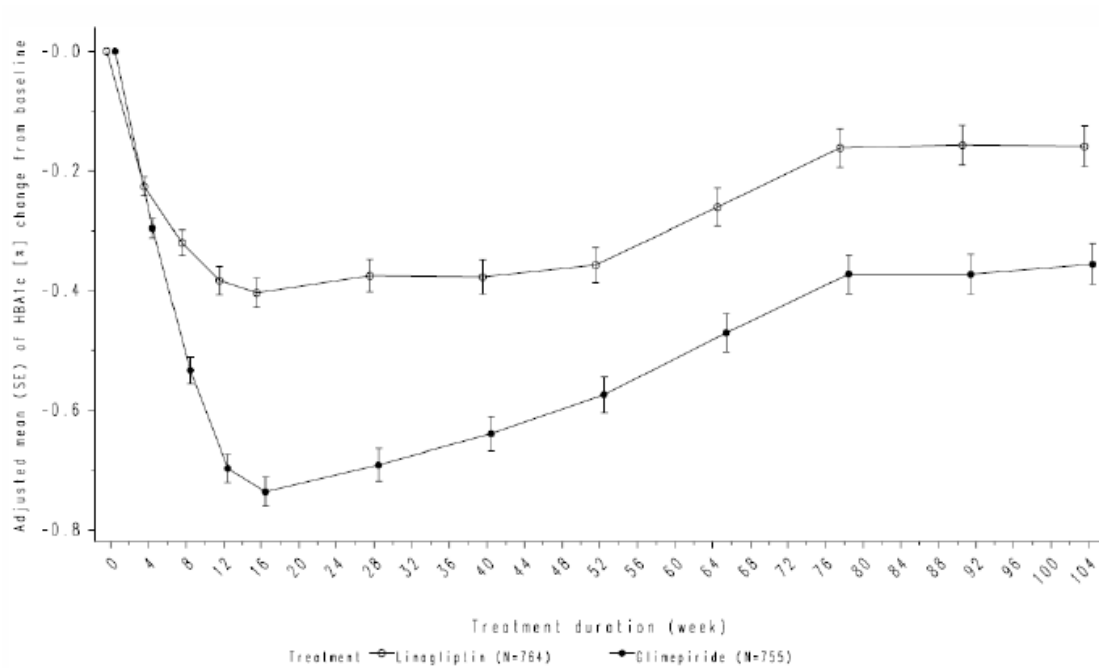
Aufgrund der Tatsache, dass nur für Glimepirid, nicht jedoch für Linagliptin Blutzuckerzielwerte in der ersten Studienphase vorgegeben waren, stellt die Studie 1218.20 keinen Vergleich der beiden Wirkstoffe allein, sondern einen Vergleich zweier kombinierter Interventionen (Therapiestrategie plus Wirkstoff) dar. Es ist daher nicht sicher, dass die in der Studie beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind. Sie können auch allein durch die unterschiedlichen Therapiestrategien bedingt sein.

Die Ergebnisse der Studie 1218.20 selbst stützen diese Annahme. Abbildung 1 zeigt die Veränderung des HbA1c-Wertes (adjustierte Mittelwerte) während der 104-wöchigen Behandlungsphase der Studie in der Gesamtpopulation der Studie, Abbildung 2 zeigt den Verlauf der absoluten HbA1c-Mittelwerte. Entsprechende Daten für den gesamten Studienverlauf lagen für die zulassungskonform behandelte Teilpopulation der Studie nicht vor.

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der HbA1c-Wert-Veränderung, so zeigt sich, dass unter der zielwertgerichteten Therapie mit Glimepirid während der Titrationsphase (erste 12 Wochen der Studie) ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes auf die angestrebten normnahen Werte vorliegt. Der minimale HbA1c-Wert wird nach etwa 16 Wochen erreicht.

Auch in der Linagliptingruppe ist eine anfängliche Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Diese ist in Relation zur Glimepiridgruppe jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen ist nach ca. 16 Wochen am größten. Zum Studienende gleichen sich die erreichten HbA1c-Werte beider Behandlungsgruppen etwas an, der Unterschied ist jedoch statistisch signifikant (Test auf Unterschied).

Die Unterschiede in der Absenkung des HbA1c-Wertes gehen auch aus den in den vorliegenden Unterlagen enthaltenen Responderanalysen zum HbA1c-Wert hervor. Für Patienten mit einem HbA1c-Wert von 6,5 % oder mehr zum Studienbeginn ist die Chance (gemessen durch das OR) am Ende der Studie einen HbA1c-Wert von weniger als 6,5 % zu haben mit Linagliptin 0,69-mal kleiner als mit Glimepirid. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (Linagliptingruppe 10,9 % der Patienten; Glimepiridgruppe: 14,7 % der Patienten; OR 95 %-KI: 0,69 [0,50; 0,95], $p = 0,024$). Ähnliches gilt für eine Senkung des HbA1c-Wertes um mindestens 0,5 Prozentpunkte zu Woche 104 (Linagliptingruppe 26,2 % der Patienten; Glimepiridgruppe: 33,5 % der Patienten; OR 95 %-KI: 0,70 [0,56; 0,88], $p = 0,002$).



Mittelwert adjustiert nach HbA1c-Wert ab Studienbeginn, Behandlung, Vorbehandlung mit oralen Antidiabetika, Zufallsfehler.

Abbildung 1: Veränderung des HbA1c-Wertes (adjustierter Mittelwert) über die Dauer der Studie 1218.20 (*Full Analysis Set, LOCF*), Datenquelle: Studienbericht

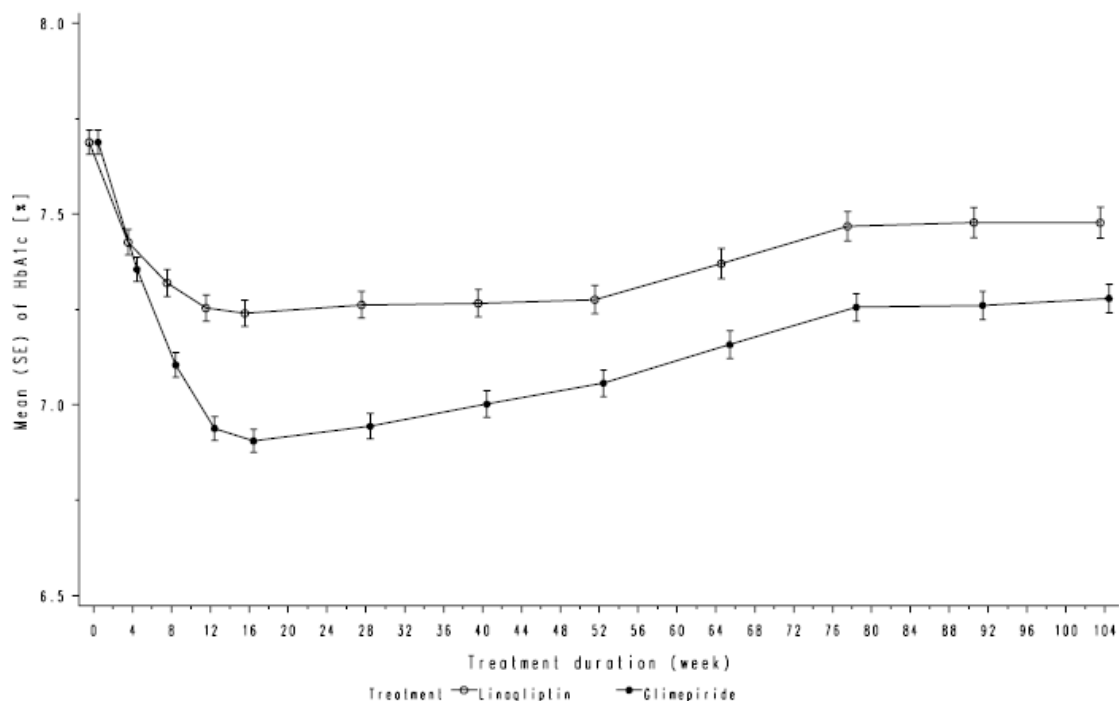
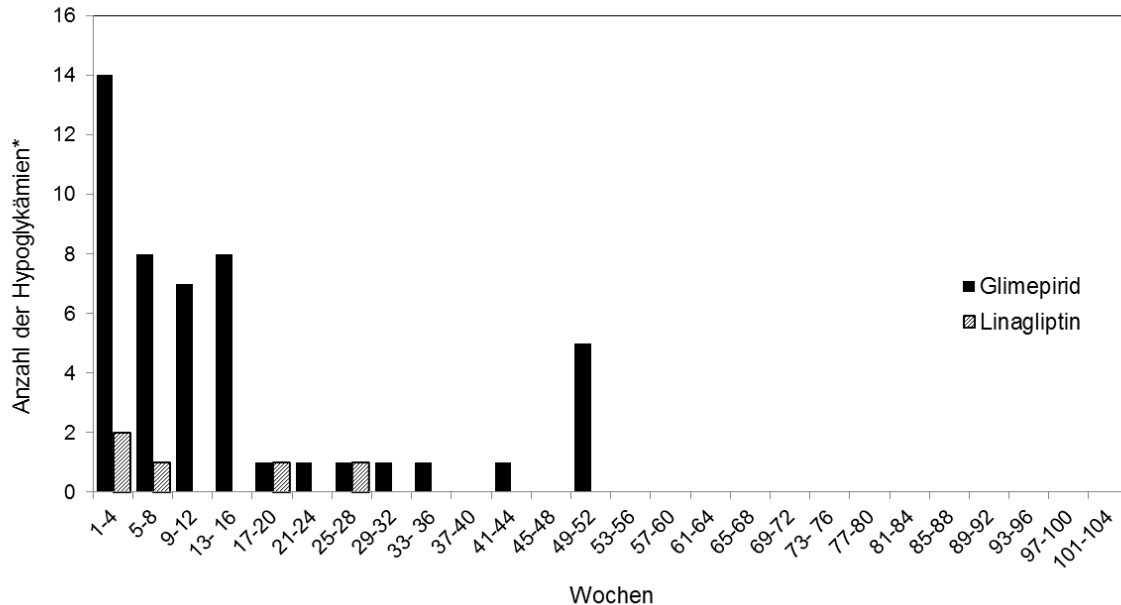


Abbildung 2: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwerte) über die Dauer der Studie 1218.20 (*Full Analysis Set, LOCF*), Datenquelle: Studienbericht

Der zeitliche Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien korrespondiert erwartungsgemäß mit dem beschriebenen Verlauf der Blutzuckersenkung. Dies ist in Abbildung 3 dargestellt.

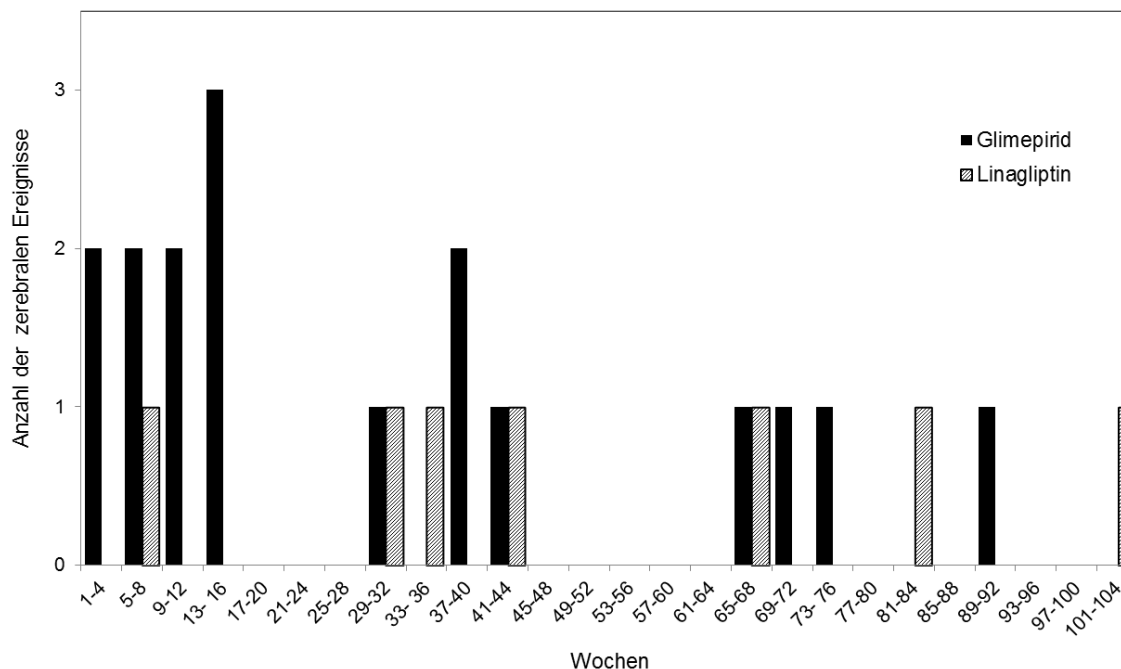


Hypoglykämien klassifiziert als SUE oder als „andere signifikante UE“ nach ICH E3 (UE, die als nicht schwerwiegend und nicht signifikant definiert sind, die zu Studienabbruch oder Dosisreduktion oder zu signifikanter Begleittherapie führten oder die deutliche hämatologische Abweichungen oder Abweichungen anderer Laborwerte darstellten)

Abbildung 3: Anzahl klassifizierter Hypoglykämien im Verlauf der Studie 1218.20

Die dargestellte Auswertung umfasst hypoglykämische Ereignisse, für die im Dossier patientenindividuelle Daten zum Zeitpunkt des Ereignisses vorlagen. Es handelt sich dabei um Hypoglykämien höheren Schweregrades, nämlich solche, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) oder als „anderes signifikantes unerwünschtes Ereignis (UE)“ nach ICH E3 (Leitlinie E3 der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) klassifiziert wurden. Letztgenannte sind Hypoglykämien, die als nicht schwerwiegend und nicht signifikant definiert waren, die jedoch zu einem Studienabbruch, einer Dosisreduktion der Intervention oder zu einer signifikanten Änderung der Begleittherapie führten oder die deutliche hämatologische Abweichungen oder Abweichungen anderer Laborwerte darstellten. Dargestellt sind erstmalige Ereignisse je Patient. Abbildung 3 zeigt, dass Hypoglykämien gemäß o. g. Definition insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie und deutlich häufiger unter Glimepirid auftraten. Nach dieser Phase wurden bis zur Woche 52 nur noch vereinzelt erstmalige Hypoglykämien beobachtet, in der zweiten Studiehälfte traten solche Hypoglykämien gar nicht mehr auf.

Auch der zeitliche Verlauf des Auftretens schwerwiegender zerebraler Ereignisse korrespondiert mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Dies ist in Abbildung 4 dargestellt.



Daten wurden den vorliegenden Unterlagen zu SUE entnommen. Ausgewertet wurden als SUE klassifizierte zerebrale Ereignisse des Endpunkts zerebrovaskuläre Störungen (standardisierte MedDRA [medical dictionary for regulatory activities] Abfrage, SMQ).

Abbildung 4: Anzahl der schwerwiegenden zerebralen Ereignisse im Verlauf der Studie 1218.20

Der zwischen den Behandlungsgruppen beobachtete Unterschied ist allein auf den ersten Studienzeitraum bis Woche 16 zurückzuführen. Danach treten in beiden Behandlungsgruppen noch einzelne Ereignisse auf, ohne dass sich eine Tendenz zugunsten einer der Behandlungsgruppen zeigt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass für wesentliche Endpunkte der Studie 1218.20 (Hypoglykämien höheren Schweregrades und zerebrale Ereignisse) der zeitliche Verlauf ihres Auftretens mit dem der Blutzuckersenkung korrespondiert. Die erheblichen Unterschiede in der Blutzuckersenkung zwischen den Behandlungsgruppen wurden offenbar durch die einseitige Zielwertvorgabe für Glimperid induziert. Die Ergebnisse der Studie 1218.20 können daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin gegenüber Glimperid nicht herangezogen werden.

Die Ergebnisse der Studie 1218.20 sind für die Gruppe der zulassungskonform behandelten Patienten nachfolgend ergänzend dargestellt.

Tabelle 7 fasst die Ergebnisse der Studie 1218.20 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Bei Ereignisraten von $\leq 1\%$ (in mindestens einer Zelle) wurde das Peto-Odds Ratio (Peto-OR) statt des relativen Risikos als Effektmaß berechnet und zur Bewertung verwendet. Das Odds Ratio bietet bei geringen Ereigniszahlen eine gute Approximation des relativen Risikos.

Tabelle 7: Ergebnisse zum Vergleich des Therapieregimes Linagliptin vs. Therapieregime Glimepirid (Studie 1218.20, Zweifachkombination mit Metformin)

Endpunktkategorie Endpunkt	Therapieregime Linagliptin (+ Metformin)		Therapieregime Glimepirid (+ Metformin)		Therapieregime Linagliptin vs. Therapieregime Glimepirid
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR / Peto-OR ^a [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamt mortalität	545	3 (0,6)	548	2 (0,4)	1,50 [0,26; 8,70] 0,686 ^b
Kardiale Morbidität					
Nicht tödlicher MI ^c	545	5 (0,9)	548	8 (1,5)	0,63 [0,21; 1,88] 0,579 ^b
Angina pectoris ^d	545	11 (2,0)	548	8 (1,5)	1,38 [0,56; 3,41] 0,499 ^{b, e}
SMQ „Ischämische Herzkrankheit“ ^{df}	545	28 (5,1)	548	39 (7,1)	0,72 [0,45; 1,16] 0,207 ^{b, e}
Zerebrale Morbidität					
TIA ^c	545	1 (0,2)	548	4 (0,7)	0,30 [0,05; 1,75] 0,374 ^b
Nicht tödlicher Schlaganfall ^c	545	2 (0,4)	548	6 (1,1)	0,37 [0,09; 1,48] 0,287 ^b
SMQ „Zerebrovaskuläre Störungen“	545	8 (1,5)	548	10 (1,8)	0,80 [0,32; 2,02] 0,813 ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EQ-5D VAS	Für die zulassungskonform behandelte Teilpopulation liegen keine Daten vor				

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ergebnisse zum Vergleich des Therapieregimes Linagliptin vs. Therapieregime Glimепирид (Studie 1218.20, Zweifachkombination mit Metformin) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Therapieregime Linagliptin (+ Metformin)			Therapieregime Glimепирид (+ Metformin)			Therapieregime Linagliptin vs. Therapieregime Glimепирид RR / Peto-OR ^a [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		N	Patienten mit Ereignissen n (%)		
Nebenwirkungen							
Hypoglykämien							
Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien	545	1 (0,2)		548	8 (1,5)		0,21 [0,06; 0,78] 0,038 ^b
Nicht schwerwiegende symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≥ 54 und ≤ 70 mg/dl)	545	14 (2,6)		548	137 (25,0)		0,10 [0,06; 0,18] < 0,001 ^b
Nicht schwerwiegende symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl)	545	2 (0,4)		548	69 (12,6)		0,13 [0,08; 0,22] ^g < 0,001 ^b
Ergänzend dargestellt: HbA1c-Veränderung	N ^h	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N ^h	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	Effekt [KI] p-Wert
	535	k. A.	-0,29 ⁱ (0, 93 ^j)	534	k. A.	-0,48 ⁱ (0,92 ^j)	0,18 [0,08; 0,28] ^j < 0,001
Pankreatitis	Für die zulassungskonform behandelte Teilpopulation liegen keine Daten vor						
Renale Ereignisse (SMQ „Akutes Nierenversagen“)^k	545	1 (0,2)		548	5 (0,9)		0,26 [0,05; 1,31] 0,217 ^b
Gesamtrate UE	545	467 (85,7)		548	497 (90,7)		0,94 [0,90; 0,99] 0,011 ^b
Gesamtrate SUE	545	90 (16,5)		548	115 (21,0)		0,79 [0,61; 1,01] 0,063 ^b
Therapieabbrüche wegen UE	545	42 (7,7)		548	65 (11,9)		0,65 [0,45; 0,94] 0,025 ^b
Ergänzender Endpunkt							
Körpergewicht	N ^l	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N ^l	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	Effekt [KI] p-Wert
	515	k. A.	-1,11 ^m (4,08 ^j)	510	k. A.	1,62 ^m (4,06 ^j)	-2,73 [-3,24; -2,22] ^j < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ergebnisse zum Vergleich des Therapieregimes Linagliptin vs. Therapieregime Glimepirid (Studie 1218.20, Zweifachkombination mit Metformin) (Fortsetzung)

<p>a: Angabe des Peto-OR (eigene Berechnung) bei Ereigniszahlen $\leq 1\%$ in mindestens einer Zelle.</p> <p>b: Eigene Berechnung, exakter Fisher Test.</p> <p>c: CEC-adjudizierter Endpunkt.</p> <p>d: Eigene Berechnung, stabile und instabile Angina pectoris, in der Glimepiridgruppe ist Doppelzählung eines Patienten möglich.</p> <p>e: Das Problem der Doppelzählungen wurde durch Sensitivitätsanalysen untersucht, bei denen sich keine Änderungen der abzuleitenden Aussagen ergaben.</p> <p>f: Eigene Berechnung. Angegebene Daten enthalten möglicherweise Doppelzählungen von Patienten (maximal 1 Patient in der Linagliptin-Gruppe, maximal 2 Patienten in der Glimepirid-Gruppe).</p> <p>g: Aufgrund des sehr großen Effekts wurde das RR im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse berechnet (0,03 [0,01; 0,12]).</p> <p>h: Anzahl der mit nur einem OAD vorbehandelten Patienten in der FAS-Population. FAS-Population ist definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation, mit einem validen HbA1c-Wert zu Studienanfang und einem HbA1c-Wert in der Behandlungsphase.</p> <p>i: Adjustierter MW (SD) nach HbA1c-Wert zu Studienbeginn und Behandlung. LOCF-Auswertung der ITT-Population.</p> <p>j: Eigene Berechnung.</p> <p>k: MedDRA SMQ „Akutes Nierenversagen“.</p> <p>l: Anzahl der mit nur einem OAD vorbehandelten Patienten in der FAS-Population, für die eine Gewichtsmessung zu Studienbeginn und eine weitere in der Behandlungsphase vorliegen.</p> <p>m: Adjustierter MW (SD) nach HbA1c-Wert zu Studienbeginn, Körpergewicht zu Studienbeginn und Behandlung. LOCF-Auswertung der ITT-Population.</p> <p>FAS: Full analysis set, ITT: Intention-to-treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OAD: orales Antidiabetikum, OR: Odds Ratio, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RR: relatives Risiko, MI: Myokardinfarkt, SMQ: Standardised MedDRA Query, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TIA: transitorische ischämische Attacke, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus.</p>

Für die zulassungskonform behandelte Teilpopulation der Studie 1218.20 lagen in den vorliegenden Unterlagen lediglich Ergebnisse zu den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (mit Ausnahme des Endpunkts Pankreatitis) vor. Diese beruhen auf den vom pU für die Gesamtpopulation durchgeführten Subgruppenanalysen für den Faktor „vorherige Behandlung mit oralen Antidiabetika“. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität präsentierte der pU in Modul 4 des Dossiers eine entsprechende Auswertung nicht.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2 sowie Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Im Studienpool des pU befand sich keine Studie, die geeignet war, den Zusatznutzen von Linagliptin (in der Mono-, Zweifach- oder Dreifachtherapie) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und des pU zu bewerten.

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin im Vergleich zu der vom G-BA und pU festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dieses Ergebnis weicht vom Ergebnis des pU ab. Der pU leitet auf Grundlage der placebokontrollierten Studie zur Monotherapie einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Desgleichen leitet der pU auf Grundlage einer placebokontrollierten Studie einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Dreifachtherapie ab. Für die Zweifachtherapie leitet der pU auf Grundlage der direkt vergleichenden Studie 1218.20 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktbene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Der pU legt keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin in der Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Näheres ist Abschnitt 2.4 dieser Bewertung zu entnehmen.

Insgesamt gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin. Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Es wurde lediglich 1 direkt vergleichende Studie (1218.20) für die Zweifachtherapie mit Linagliptin vorgelegt. Aus zuvor genannten Gründen ist diese Studie zur Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Die im Dossier (Modul 4) des pU genannten Quellen werden ergänzend dargestellt:

Boehringer Ingelheim. A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of linagliptin (5 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two years, in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy: study 1218.20; clinical trial report (revision no. 2) [unveröffentlicht]. 2012.

Boehringer Ingelheim Pharma. A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5.0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two years, in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy [online]. In: International Clinical Trials Registry Platform. 19.03.2012 [Zugriff: 20.11.2012]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-004585-40-DE>.

Boehringer Ingelheim. A randomised, double-blind, active-controlled parallel group efficacy and safety study of BI 1356 (5,0 mg, administered orally once daily) compared to glimepiride (1 to 4 mg once daily) over two years, in type 2 diabetic patients with insufficient glycaemic control despite metformin therapy: study 1218.20; clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 2007.

Boehringer Ingelheim. Post-hoc analyses for trial no.1218.20 [unveröffentlicht].

Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, Von Eynatten M et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2012; 380(9840): 475-483.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Bestehender Zulassungsstatus von Linagliptin

Linagliptin ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert [4]:

als Monotherapie

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

als Kombinationstherapie

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

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

In seinen Ausführungen zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie leitet der pU zunächst Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in der Monotherapie sowie in den Kombinationstherapien ab. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (siehe Tabelle 8) sieht der pU als nicht adäquat an. Der pU weist allerdings darauf hin, dass er dennoch der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt. Die Aussagen des pU zur Wahl von Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie werden daher nicht weiter kommentiert. Detaillierte Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und des pU sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Das Institut schließt sich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Tabelle 8: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie

	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Monotherapie Linagliptin	Sulfonylharnstoffe ^a
Zweifachtherapie Linagliptin + Metformin	Sulfonylharnstoffe ^a + Metformin
Dreifachtherapie Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin + Metformin
a: Glibenclamid, Glimepirid	

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist, den Zusatznutzen von Linagliptin in der Monotherapie, in der Zweifachtherapie mit Metformin sowie in der Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu bewerten. Als zweckmäßige Vergleichstherapie nennt der pU für die Mono- und Zweifachtherapie die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid und für die Dreifachtherapie Metformin + Humaninsulin. Bei der Festlegung der einzuschließenden Patientenpopulationen orientiert sich der pU an der bestehenden Zulassung von Linagliptin in der Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie. Die Bewertung soll auf Basis randomisierter kontrollierter Studien erfolgen.

Der vom pU genannten Fragestellung stimmt das Institut zu. Es ergeben sich lediglich marginale Abweichungen hinsichtlich einzelner vom pU genannter Einschlusskriterien. Diese werden im Folgenden dargestellt, bleiben jedoch ohne Konsequenz für die Bewertung.

Vergleichstherapie

In seiner Fragestellung beschreibt der pU den Einschluss von Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. In der tabellarischen Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss hingegen schließt der pU für die Mono- und Dreifachtherapie ergänzend Studien im Vergleich zu Placebo ein, um den medizinischen Nutzen darzustellen.

Studiendauer

Unter dem Einschlusskriterium E6 (Studiendauer) legt der pU eine Studiendauer von mindestens 16 Wochen fest. Der pU bezieht sich dabei auf eine Leitlinie der EMA aus dem Jahr 2002 [5] und auf den Entwurf eines Therapiehinweises des G-BA zu Gliptinen [6]. Das Institut schließt sich der Festlegung des pU zur Studiendauer nicht an. Die vom pU genannte EMA-Leitlinie [5] sowie auch die überarbeitete Version dieser Leitlinie (Inkrafttreten am 15. November 2012) [7] empfehlen für konfirmatorische Studien eine Mindeststudiendauer von sechs Monaten (mit einer mindestens 16-wöchigen Erhaltungsperiode), wobei eine

Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate wünschenswert ist, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu überprüfen. Der Therapiehinweis des G-BA sieht unter Bezugnahme auf die EMA-Leitlinie eine Studiendauer unter 24 Wochen nur dann als akzeptabel an, wenn eine Erhaltungsphase von mindestens 16 Wochen gewährleistet ist und keine Studien längerer Dauer für die zu vergleichende Wirkstoffklasse vorliegen. Es erscheint daher sinnvoll, für die vorliegende Nutzenbewertung eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen anzusetzen, da der Nachweis der Wirksamkeit Mindestvoraussetzung für die Bewertung eines (Zusatz-)Nutzens ist.

Endpunkte

Mit Ausnahme der Endpunkte HbA1c-Veränderung, Gewichtsveränderung und Therapiezufriedenheit sind die vom pU in seiner Fragestellung (Modul 4 Abschnitt 4.2.2) genannten patientenrelevanten Endpunkte für den Einschluss von Studien nachvollziehbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen. Es ist jedoch anzumerken, dass der pU in diesem Abschnitt Endpunkte nennt, die er im weiteren Dossier nicht mehr adressiert. Es handelt sich dabei um die patientenrelevanten Endpunkte hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata, Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie, gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität, Erblindung sowie deren Vorstufen und terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht. Ferner benennt der pU in der Fragestellung nicht alle Endpunkte, die er später im Dossier adressiert. So schildert der pU in Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers – in dem die Frage der Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte diskutiert wird –, dass zusätzlich die Berücksichtigung kardiovaskulärer und zerebraler Ereignisse neben der Einzelbetrachtung der Ereignisse auch auf der Ebene von kombinierten Endpunkten betrachtet werden. Eine Begründung dafür fehlt.

Sprache

Das Einschlusskriterium Sprache schränkt der pU auf Deutsch und Englisch ein. Diese Einschränkung darf jedoch nicht dazu führen, dass eine relevante Studie, für die kein deutsch- oder englischsprachiges Dokument (Studienbericht, Studienregisterbericht oder Vollpublikationen) vorliegt, aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wird. In diesen Fällen wäre gemäß Anforderungen des G-BA eine Übersetzung des Dokuments vorzulegen.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Der pU hat nach der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie recherchiert bzw. selektiert. Die Suche ergab lediglich für die Zweifachtherapie mit Linagliptin eine aus Sicht des pU relevante direkt vergleichende Studie (Studie 1218.20). Das Design dieser

Studie ist jedoch nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu machen. Der Grund dafür ist, dass in der Studie nicht die Wirkungen einer Linagliptingabe gegenüber der Wirkung einer Glimperidgabe, sondern vielmehr zwei Therapieregimes miteinander verglichen werden (Linagliptin in fester Dosierung vs. Glimperid mit Therapieoptimierung). Eine detaillierte Erläuterung ist Abschnitt 2.3.2 dieser Bewertung zu entnehmen. Da in der Nutzenbewertung die Ergebnisse dieser Studie ergänzend dargestellt werden, wird im Folgenden auch die Methodik des pU bei der Bewertung der Studie kommentiert.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zu Studiendesign, Patientencharakteristika und Endpunkten befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.2.5.1 des Dossiers.

Der pU gibt in diesem Abschnitt an, die einzuschließenden randomisierten kontrollierten Studien gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements darzustellen (Items 2b bis 14). Diesem Vorgehen kann gefolgt werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Patientencharakteristika

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers.

Der pU legt eine Liste der zu betrachtenden Patientencharakteristika vor. Die Darstellung des pU ist ausreichend für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Endpunkte

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.5.2 des Dossiers.

Der pU führt in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.5.2 des Dossiers verschiedene patientenrelevante Endpunkte zu den folgenden Kategorien auf:

- Verbesserung des Gesundheitszustands
- Verkürzung der Krankheitsdauer
- Verlängerung der Überlebensdauer
- Verringerung von Nebenwirkungen
- Verbesserung der Lebensqualität

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin relevanten einzelnen Endpunkte dieser Kategorien erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt.

Die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden ebenfalls in Abschnitt 2.7.2.4.3 beschrieben.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da der pU für seine Bewertung des Zusatznutzens im Dossier lediglich 1 Studie identifiziert (für den Vergleich der Zweifachtherapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, sind keine Angaben dazu enthalten, welche Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen eingesetzt wurde.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Dieser Methodik und dieser Auswahl der Faktoren kann grundsätzlich gefolgt werden. Allerdings wurden die Sensitivitätsanalysen nur auf Basis der Gesamtpopulation der Studie durchgeführt, die aber auch Patienten enthält, die nicht gemäß der Zulassung vorbehandelt wurden. Eine weitere Erläuterung zur Teilpopulation der zulassungskonform behandelten Patienten ist den Abschnitten 2.3.1 und 2.7.2.4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Für die zulassungskonform behandelte Teilpopulation der vom pU eingeschlossenen Studie liegen keine Sensitivitätsanalysen vor.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Dieser kann grundsätzlich gefolgt werden. Allerdings wurden die Subgruppenanalysen nur auf Basis der Gesamtpopulation der Studie durchgeführt, die aber auch Patienten enthält, die nicht gemäß der Zulassung vorbehandelt wurden. Weitergehende Subgruppenanalysen für die der Zulassung entsprechende Population liegen nicht vor. Eine weitere Erläuterung zur Teilpopulation der zulassungskonform behandelten Patienten ist den Abschnitten 2.3.1 und 2.7.2.4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Für die zulassungskonform behandelte Teilpopulation liegen keine Subgruppenanalysen vor.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Der pU hat eine Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zu Linagliptin durchgeführt sowie eine Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „Sulfonylharnstoff“ unter dem Punkt „indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien“ dargestellt. Diese Recherchen werden nachfolgend getrennt kommentiert.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste für die Zweifachtherapie mit Linagliptin und Metformin 1 aus seiner Sicht relevante direkt vergleichende randomisierte Studie, Studie 1218.20. Für die Nutzenbewertung von Linagliptin in Monotherapie und für die Dreifachtherapie benennt

der pU keine direkt vergleichenden Studien zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er legt stattdessen jeweils 1 placebokontrollierte Studie vor (1. Phase der Studie 1218.50 und 1218.10). Es ergibt sich kein Hinweis darauf, dass diese Studienliste unvollständig ist. Die direkt vergleichende Studie und die placebokontrollierten Studien sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant (s. Abschnitte 2.3.1 und 2.4).

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Linagliptin war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese wurde vom pU auch durchgeführt.

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergab sich folgender Mangel: In der Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ wird die Suche mit einem nicht validierten Studienfilter eingeschränkt. Die Verwendung eines Studienfilters in den Datenbanken der Cochrane Library ist nicht sinnvoll, da die Besonderheiten der Datenbanken der Cochrane Library genau darin bestehen, dass bereits eine Qualitätsbewertung hinsichtlich bestimmter Studientypen (z. B. systematischer Übersichten oder kontrollierter klinischer Studien) stattgefunden hat.

Studienregister

Die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt. Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich keine Mängel.

Konsequenzen

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, dem Boehringer-Ingelheim Trials Register sowie dem ICTRP Search Portal durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Linagliptin identifiziert. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studien zu indirekten Vergleichen

Da nach Angaben des pU keine direkt vergleichende Studie zur Monotherapie mit Linagliptin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) vorlag, wurde zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich durch den pU eine separate Recherche durchgeführt. Bezüglich der Dreifachkombination mit Linagliptin weist der pU darauf hin, dass ein indirekter Vergleich aus methodologischen Gründen nicht möglich ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel:

In der Methodik gibt der pU an, dass auch Vergleiche mit anderen potenziellen Brückenkomparatoren als „Placebo“ identifiziert werden sollen. Dies wird durch die Einschränkung auf den spezifischen Brückenkomparator „Placebo“ im Rahmen der Recherche nach indirekten Vergleichen jedoch nicht mehr ausreichend gewährleistet.

Es ist zudem fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Derwent Drug File sowie dem Cochrane Central Register of Controlled Trials in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So wurde in allen bibliografischen Datenbanken der Suchbegriff „placebo*.mp.“ aus den validierten sowie nicht validierten Studienfiltern entfernt, wodurch die ausreichende Sensitivität des Filters nicht mehr gewährleistet werden kann.

In den Recherchen wurde zusätzlich zur Intervention und Indikation nach der Vergleichsintervention „Placebo“ gesucht und das Ergebnis mit einer AND-Verknüpfung verbunden (z. B. MEDLINE-Suchstrategie, Zeile 9), was ebenfalls zu einer verringerten Sensitivität führt. Das Cochrane-Handbuch [8] verweist hierzu auf den allgemeinen Aufbau einer Suchstrategie: 1) Suchbegriffe zur Population 2) Suchbegriffe zur Intervention 3) Suchbegriffe zum Studientyp (z.B. Studienfilter für RCTs).

In der Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ wird die Suche mit einem nicht validierten Studienfilter eingeschränkt. Die Verwendung eines Studienfilters in der Cochrane Library ist nicht sinnvoll, da die Besonderheiten der Datenbanken der Cochrane Library genau darin bestehen, dass bereits eine Qualitätsbewertung hinsichtlich bestimmter Studientypen (z. B. systematischer Übersichten oder kontrollierter klinischer Studien) stattgefunden hat.

Studienregister

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich folgende Mängel:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in ClinicalTrials.gov und dem ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So wurde in den Studienregistern die Suche durch eine AND-Verknüpfung mit dem Brückenkomparator „Placebo“ stark eingeschränkt, was zu einer verringerten Sensitivität führt. Außerdem wurde nicht mit dem Synonym „sulfonylurea“ gesucht, wodurch das Ergebnis zusätzlich eingeschränkt wurde.

Konsequenzen

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für indirekte Vergleiche wurde durch den pU keine relevante Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „Sulfonylharnstoff“ identifiziert. Da deshalb kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde, war auch die Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools nicht erforderlich. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der Studienpool des pU enthält 3 Studien. Für die Linagliptin-Monotherapie und die Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff legt der pU jeweils 1 placebokontrollierte Studie vor (1. Phase der Studie 1218.50 für die Monotherapie und Studie 1218.18 für die Dreifachtherapie). Der pU konstatiert, dass in der Mono- und Dreifachtherapie aufgrund fehlender geeigneter Studien weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich zur Beurteilung des Zusatznutzens gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden konnte. Für die Zweifachtherapie mit Linagliptin + Metformin legt der pU eine direkt vergleichende Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimепirid + Metformin vor (Studie 1218.20). Der pU stellt dar, den Zusatznutzen ausschließlich für die Zweifachtherapie mit Linagliptin und Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu verfolgen. Davon abweichend stellt der pU in Modul 4 des Dossiers die Ergebnisse aller 3 Studien dar.

Die placebokontrollierten Studien für die Monotherapie (Studie 1218.50, 1. Phase) und die Dreifachtherapie (Studie 1218.18) sind aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant für die Bewertung des Zusatznutzens. Auch die direkt vergleichende Studie 1218.20 zum Vergleich der Zweifachtherapie von Linagliptin + Metformin gegenüber Glimепirid + Metformin ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Der Grund dafür ist, dass nur für Glimепirid, nicht jedoch für Linagliptin Blutzuckerzielwerte in der ersten Studienphase vorgegeben waren. Daher stellt die Studie 1218.20 keinen Vergleich der beiden Wirkstoffe allein, sondern einen Vergleich zweier kombinierter Interventionen (Therapiestrategie plus Wirkstoff) dar. Es ist daher nicht sicher, dass die in der Studie beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind. Sie können auch allein durch die unterschiedlichen Therapiestrategien bedingt sein. Die Ergebnisse der Studie 1218.20 selbst stützen diese Annahme. Eine detaillierte Erläuterung des Designs und der daraus folgenden Begründung für den Ausschluss der Studie 1218.20 ist Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

In die vorliegende Bewertung geht keine relevante Studie mit Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein. Die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie 1218.20 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung lediglich ergänzend dargestellt.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden für die Mono-, Zweifach- oder Dreifachtherapie keine relevanten Studien eingeschlossen. Da die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie

mit Linagliptin in der Zweifachtherapie mit Metformin gegenüber einer Gabe von Glimepirid mit Metformin (Studie 1218.20) in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch ergänzend dargestellt werden, werden diese im Folgenden kommentiert.

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zur Patientenpopulation der direktvergleichenden Studie 1218.20 zur Zweifachtherapie von Linagliptin befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

Laut den Angaben des pU sah das Design der Studie 1218.20 vor, dass die Patienten randomisiert einer Behandlung mit Linagliptin oder Glimepirid zugeteilt wurden. Alle Patienten erhielten zusätzlich Metformin, dessen Dosierung im Studienverlauf nicht verändert werden durfte. Als Dosierung für die Linagliptin-Gruppe waren 5 mg/Tag vorgesehen, für die Glimepirid-Gruppe waren 1 bis 4 mg/Tag vorgesehen. Dabei wurden zwei unterschiedliche Therapiestrategien verglichen (Therapiestrategie ohne konkreten Blutzuckerzielwert vs. blutzuckerzielwertgesteuerte Therapiestrategie), für die jeweils unterschiedliche Wirkstoffe eingesetzt wurden (Linagliptin bzw. Glimepirid). Der im Glimepiridarm zu erreichende Nüchternblutglukosezielwert (< 110 mg/dl) entspricht einer sehr intensiven antidiabetischen Therapie.

Eine detaillierte Beschreibung des Designs ist Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

Population

Gemäß der Fachinformation ist Linagliptin in der Zweifachtherapie mit Metformin ausschließlich nach einer für die Blutzuckerkontrolle nicht ausreichenden Vorbehandlung mit einer Metformin-Monotherapie zugelassen [4]. Die Vorbehandlung mit einer Metformin-Monotherapie der Patienten wurde auch vom pU als Kriterium für den Einschluss von Studien zur Zweifachtherapie von Linagliptin formuliert (Modul 4, Abschnitt 4.2.2).

In die Studie 1218.20 zur Zweifachtherapie von Linagliptin mit Metformin wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen. Die Einschlusskriterien sahen dabei vor, dass die Patienten entweder mit einer Metformin-Monotherapie oder mit Metformin in Kombination mit einem weiteren oralen Antidiabetikum vorbehandelt waren.

In Tabelle 9 ist für die beiden Behandlungsarme der Studie 1218.20 (Linagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin) jeweils der Anteil der Patienten nach Art der Vorbehandlung mit einem oralen Antidiabetikum aufgeführt.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation nach Art der Vorbehandlung – RCT, direkter Vergleich Therapieregime Linagliptin vs. Therapieregime Glimperid (Studie 1218.20, Zweifachkombination mit Metformin), Datenquelle: Dossier

Studie	Art vorheriger OAD zusätzlich zu Metformin	Linagliptin n (%)	Glimperid n (%)
1218.20	Nur Metformin	535 (70,0)	534 ^a (70,7)
	Alpha-Glucosidase-Inhibitor	6 (0,8)	4 (0,5)
	DPP-4-Inhibitor	9 (1,2)	8 (1,1)
	Glinide	16 (2,1)	10 (1,3)
	Glitazone	1 (0,1)	0 (0,0)
	Sulfonylharnstoff	196 (25,7)	197 (26,1)
	Sulfonylharnstoff + Alpha-Glucosidase-Inhibitor	1 (0,1)	0 (0,0)
	Sulfonylharnstoff + DPP-4-Inhibitor	0 (0,0)	1 (0,1)
	Sulfonylharnstoff + anderes Antidiabetikum	0 (0,0)	0 (0,0)
	Anderes Antidiabetikum	0 (0,0)	1 (0,1)

a: Anzahl der Patienten entstammt den vorliegenden Unterlagen. Diskrepanz zur Angabe in Modul 4 des Dossiers. Dort sind 543 (70,7 %) Patienten angegeben.
DPP-4: Dipeptidyl-peptidase-4, n: Anzahl der Patienten, OAD: orales Antidiabetikum, RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass ca. 70 % der Studienpopulation eine Vorbehandlung mit einer Metformin-Monotherapie erhielten und somit die Zulassungsanforderung der Linagliptin-Zweifachtherapie erfüllen. Weitere 30 % erhielten eine Vorbehandlung mit Metformin in Kombination mit mindestens einem weiteren oralen Antidiabetikum. Dies entspricht nicht der Zulassung von Linagliptin für die Zweifachtherapie. Für letztere Patientengruppe stellt sich somit die Frage, inwieweit die Ergebnisse dieser nicht zulassungskonform behandelten Patienten auf im Rahmen der Zulassung behandelte Patienten übertragbar sind. Dabei ist zu bedenken, dass Patienten, die bereits erfolglos mit einer Kombination aus Metformin und weiteren oralen Antidiabetika behandelt wurden, sich i. d. R. in einem fortgeschritteneren Stadium der Erkrankung befinden als Patienten, die allein mit Metformin vorbehandelt wurden. Dem entsprechen auch die in verschiedenen Leitlinien vorgesehenen Therapiekaskaden, die nach unzureichender Einstellung mit nicht-medikamentösen Maßnahmen zunächst eine Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum (vorzugsweise Metformin) und erst bei ebenfalls unzureichender Einstellung eine Zweifachkombination empfehlen [9-11]. Der pU selbst verwendet im Dossier die Anzahl der zur Vorbehandlung eingesetzten oralen Antidiabetika als Parameter für die Schwere der Erkrankung. Darüber hinaus ist zu beachten, dass die genannten 30 % der Patienten fast ausschließlich Patienten waren, die mit einer unzureichend eingestellten Therapie aus Metformin mit Sulfonylharnstoffen (ggf. Glimperid) in die Studie eintraten. Wurden diese mit der Kombinationstherapie zuvor erfolglos behandelten Patienten der Kontrollgruppe zugeordnet, erhielten sie somit praktisch allein ihre Vortherapie.

Dass die Vorbehandlung in dieser Studie einen Einfluss auf die Ergebnisse haben kann, wird auch an den Interaktionstests deutlich, die für das vom pU festgelegte Subgruppenmerkmal „Anzahl vorheriger oraler Antidiabetika“ berechnet wurden. Für mehrere Endpunkte zeigen sich Hinweise auf Interaktionen, unter anderem für Angina pectoris ($p = 0,149^2$), zerebrovaskuläre Störungen (SMQ nach MedDRA) ($p = 0,195^3$ bzw. $p = 0,199^4$) nicht schwerwiegende Hypoglykämien mit einem Blutzucker < 54 mg/dl ($p = 0,018^3$ bzw. $p = 0,153^4$) und stationäre Behandlungen jeglicher Ursache ($p = 0,162^3$).

Obwohl fast ein Drittel der eingeschlossenen Patienten nicht zulassungskonform behandelt wurde, zieht der pU in Modul 4 des Dossiers dennoch die Ergebnisse der Gesamtpopulation heran. Diese Auswertung ist für die Nutzenbewertung von Linagliptin nicht adäquat. Es ist jedoch aus den oben genannten Gründen davon auszugehen, dass die in der Gesamtpopulation beobachteten Effekte nicht auf zulassungskonform behandelte Patienten übertragen werden können. Die vom pU in Modul 4 dargestellten Ergebnisse für die Gesamtpopulation lassen somit, unabhängig von der generellen Problematik der Studie 1218.20, keine Aussagen zum Zusatznutzen von Linagliptin + Metformin gegenüber Glimpirid + Metformin zu.

Unter der Voraussetzung, dass das Studiendesign dieser Studie geeignet wäre, um Aussagen zum Zusatznutzen von Linagliptin zu treffen, wären verlässliche Aussagen somit nur dann möglich, wenn lediglich die Ergebnisse der zulassungskonform behandelten Patienten (Vorbehandlung mit einer Metformin-Monotherapie) betrachtet würden. Der pU präsentiert in Modul 4 des Dossiers Subgruppenanalysen für den Faktor Anzahl der als Vorbehandlung eingesetzten oralen Antidiabetika, allerdings nur für Endpunkte, bei denen der Interaktionstest einen Hinweis auf Interaktion ergeben hatte ($p < 0,2$).

Zudem ist anzumerken, dass für die Mehrzahl der Patienten die tägliche Metformindosis zu Studienbeginn bei ≥ 1500 mg lag. Bei weniger als 10 % der Patienten war die Dosis kleiner als 1500 mg, stellt gemäß den Einschlusskriterien jedoch die maximal tolerierte Metformindosis dar. Auch wenn bei 1500 mg eine weitere Dosiserhöhung möglich gewesen wäre, stellt die Metformindosierung von mindestens 1500 mg eine angemessene Annäherung an eine maximal tolerierbare Dosis bei gleichzeitig unzureichender Blutzuckereinstellung dar.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Die Studie ist aufgrund des Studiendesigns für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Die Ergebnisse werden daher lediglich ergänzend berichtet. Dazu werden ausschließlich die Auswertungen zur zulassungskonform behandelten Population (Vorbehandlung mit einer Metformin-Monotherapie) dargestellt.

² Eigene Berechnung, Cochran's Q-Test basierend auf RR. Doppelzählung eines Patienten in der Glimpiridgruppe ist möglich und wurde durch Sensitivitätsanalysen berücksichtigt.

³ Berechnung des pU, Cochran's Q-Test basierend auf RR

⁴ Eigene Berechnung, Cochran's Q-Test basierend auf Peto-OR

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-G) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie / den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-F).

Wie in Abschnitt 2.3.2 und 2.7.2.4.1 erläutert, ist das Studiendesign der zur Zweifachtherapie von Linagliptin mit Metformin vorgelegten Studie 1218.20 ungeeignet, um einen Zusatznutzen von Linagliptin zu belegen. Die Ergebnisse der Studie werden für die relevante, zulassungskonform behandelte Teilpopulation lediglich ergänzend dargestellt. Auf die Kommentierung der Einschätzung des Verzerrungspotenzials durch den pU wird daher verzichtet.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Endpunkte für die Nutzenbewertung

Die Endpunkte und Analysen, die im Dossier beschrieben werden, wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, ob ein Endpunkt als patientenrelevant angesehen wird oder nicht.

Nicht berichtete Endpunkte

In Modul 4 des Dossiers führt der pU die Endpunkte hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata, Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie, gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität, Erblindung sowie deren Vorstufen und terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht als patientenrelevante Endpunkte an. Zu diesen Endpunkten finden sich in Modul 4 weder Angaben zur Operationalisierung noch werden Ergebnisse dargestellt. Es handelt sich um patientenrelevante Endpunkte, die zur Bewertung eines Zusatznutzens von Linagliptin herangezogen werden können.

Gesamtmortalität

Der pU stellt unter diesem Endpunkt die Anzahl aller Todesfälle während der Behandlungsperiode der Studie 1218.20 (104 Wochen) dar. Dieses Vorgehen ist adäquat. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden für die zulassungskonform behandelte Studienpopulation ergänzend dargestellt.

Kardiale Morbidität und Mortalität

Der pU macht im Dossier keine getrennten Aussagen zur kardialen Morbidität und kardialen Mortalität. Als Operationalisierung gibt der pU den Anteil der Patienten mit mindestens einem der präspezifizierten, adjudizierten Ereignisse myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt, kardiovaskuläre Todesursachen an. Diese Ereignisse wurden vorab definiert und durch ein externes Komitee (CEC; Clinical event committee) begutachtet und bestätigt. Die Spezifizierung der Ereignisse erfolgte auf der Basis von standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ).

Der pU spaltet in der Folge in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt kardiale Morbidität und Mortalität in die Kategorien kardiale Ereignisse und kombinierte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse auf. Unter diesen beiden Kategorien betrachtet der pU folgende zum Teil kombinierte Endpunkte:

- Kardiale Ereignisse:
 - Anteil Patienten mit nicht tödlichem Myokardinfarkt
 - Anteil Patienten mit stabiler Angina pectoris
 - Anteil Patienten mit instabiler Angina pectoris (mit Hospitalisierung)
- Kombinierte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse:
 - Anteil (gesamt) Patienten mit mindestens einem vorab definierten kardialen und zerebrovaskulären Ereignis
 - Anteil Patienten mit kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall oder instabiler Angina pectoris
 - Anteil Patienten mit kardiovaskulärer Mortalität (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fatalem Myokardinfarkt
 - Anteil Patienten mit kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall), nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall.

Die vom pU unter der Kategorie kardiale Ereignisse gefassten Endpunkte entsprechen den durch das CEC adjudizierten Endpunkten nicht tödlicher Myokardinfarkt und andere myokardiale Ischämien, wobei der pU den letzteren in stabile und instabile Angina pectoris aufteilt. Die Endpunkte zu kardialen Ereignissen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung lediglich ergänzend und nur für die zulassungskonform behandelte Studienpopulation dargestellt. Das Institut weicht bei der Ergebnisdarstellung vom Vorgehen des pU insofern ab, als stabile und instabile Angina pectoris zusammengefasst präsentiert werden und damit dem durch das CEC adjudizierten Endpunkt andere myokardiale Ischämien entsprechen. Für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt ergibt sich eine Einschränkung aufgrund einer limitierten Endpunktvalidität. Die Myokardinfarktdefinition der CEC-

Adjudizierung umfasste auch periprozedurale Enzyminfarkte, deren klinische Relevanz fragwürdig ist. Daraus ergibt sich eine nicht einschätzbare Unsicherheit hinsichtlich des Einflusses dieser Infarkte auf die Ereignisrate von Myokardinfarkten. Die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts ist dadurch herabgesetzt.

Darüber hinaus präsentiert der pU einen aus den beiden SMQ ischämische Herzkrankheit und zerebrovaskuläre Störungen kombinierten Endpunkt. Dabei handelt es sich um einen in der Studie 1218.20 vorab definierten Endpunkt. In der vorliegenden Bewertung werden die beiden SMQ als separate Endpunkte dargestellt.

Des Weiteren stellt der pU eine Reihe weiterer, post hoc definierter Endpunkte dar, die unterschiedliche Kombinationen der oben genannten, durch das CEC adjudizierten Endpunkte darstellen. Dabei werden sowohl Endpunkte zu kardialen als auch zerebralen Ereignissen kombiniert. Der pU begründet die Validität der kombinierten Endpunkte damit, dass sie aus patientenrelevanten Endpunkten zusammengesetzt sind und durch die Kombination eine höhere statistische Power erreicht wird. Diese Begründung ist nicht ausreichend, da eine Rationale für die unterschiedlichen Kombinationen der jeweiligen Endpunkte fehlt. Die kombinierten Endpunkte werden bei der ergänzenden Darstellung im vorliegenden Bericht nicht dargestellt.

Zerebrale Morbidität und Mortalität

Der pU macht im Dossier keine getrennten Aussagen zur kardialen Morbidität und kardialen Mortalität. Als Operationalisierung gibt der pU den Anteil der Patienten mit mindestens einem der präspezifizierten Ereignisse Schlaganfall (Apoplexie), transitorische ischämische Attacken (TIA) oder zerebrovaskuläre Todesursachen an. Diese Ereignisse wurden vorab definiert und durch ein externes Komitee (CEC; clinical event committee) begutachtet und bestätigt. Die Spezifizierung der Ereignisse erfolgte auf der Basis von standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ).

Der pU spaltet in der Folge in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt zerebrale Morbidität und Mortalität in die Kategorien zerebrale und zerebrovaskuläre Ereignisse und kombinierte zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse. Unter diesen betrachtete der pU folgende zum Teil kombinierte Endpunkte:

- Zerebrale und zerebrovaskuläre Ereignisse:
 - Anteil Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke (TIA)
 - Anteil Patienten mit nicht tödlichem Schlaganfall
 - Anteil Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen

- Kombinierte zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse:
 - Anteil Patienten mit kardiovaskulärem Tod (einschließlich tödlicher Schlaganfall) oder nicht-fatalem Schlaganfall
 - Anteil Patienten mit nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall

Die Präsentation der CEC-adjudizierten Endpunkte TIA und nicht tödlicher Schlaganfall sowie die Ergebnisse der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) zu zerebrovaskulären Störungen sind nachvollziehbar. Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend und nur für die zulassungskonform behandelte Studienpopulation dargestellt.

Darüber hinaus stellt der pU 2 post hoc definierte kombinierte Endpunkte dar, die aus den oben genannten CEC-adjudizierten Endpunkten zusammengesetzt sind. Diese Endpunkte stellen Kombinationen aus kardialen und zerebralen Ereignissen dar. Eine Begründung für die jeweiligen Kombinationen fehlt. Diese Endpunkte werden bei der ergänzenden Darstellung im vorliegenden Bericht nicht dargestellt.

Hypoglykämien

Hypoglykämische Ereignisse werden im Modul 4 des Dossiers sowie in der Studie 1218.20 wie folgt unterteilt und operationalisiert:

- Asymptomatische Hypoglykämie:
 - Hypoglykämie wird nicht von den üblichen Symptomen begleitet, aber die gemessene Plasmaglukosekonzentration ist $\leq 3,9$ mmol/l (70 mg/dl).
- Symptomatische Hypoglykämien:
 - Nicht schwerwiegend I: nachgewiesene symptomatische Hypoglykämie mit gemessener Plasmaglukosekonzentration zwischen $\geq 3,0$ mmol/l und $\leq 3,9$ mmol/l (≥ 54 mg/dl und ≤ 70 mg/dl); Hypoglykämie wird von den üblichen Symptomen begleitet.
 - Nicht schwerwiegend II: dokumentierte symptomatische Hypoglykämie mit gemessener Plasmaglukosekonzentration von $< 3,0$ mmol/l (< 54 mg/dl): Hypoglykämie wird von den üblichen Symptomen begleitet, der Patient benötigt aber noch keine Fremdhilfe.
 - Schwer / schwerwiegend: Der Patient benötigt Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glukagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen.
- Gesamtrate Hypoglykämien: Anteil der Patienten, die mindestens eine dieser 4 genannten Arten von Hypoglykämien aufwiesen oder eine andere, die nicht durch die vier Kategorien abgedeckt ist.

Der pU weist darauf hin, dass die Definition bei der Erfassung von Hypoglykämien einen großen Einfluss auf die Anzahl der ermittelten Ereignisse und auf die klinische Relevanz hat. Bei der Erfassung der asymptomatischen und der dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien ließe sich eine gewollte oder ungewollte Einflussnahme auf das Ergebnis auf Fehler in der Wiedergabe der Messdaten durch die Patienten beschränken. Ein schweres hypoglykämisches Ereignis, das durch Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten, Glukagon oder wiederbelebenden Maßnahmen definiert sei, ließe wenig Spielraum für eine subjektive Interpretation des Ereignisses. Aus diesen Angaben bleibt unklar, welche Operationalisierungen der pU als patientenrelevant und valide ansieht. Insgesamt stellt der pU in Modul 4 des Dossiers die Ergebnisse zu den symptomatischen, nicht schwerwiegenden Hypoglykämien (I und II), den schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien sowie der Gesamtrate der Hypoglykämien dar. Ergebnisse zu asymptomatischen Hypoglykämien liegen im Modul 4 des Dossiers nicht vor.

Für den Endpunkt der asymptomatischen Hypoglykämien ist nicht ausreichend sichergestellt, ob tatsächlich patientenrelevante Hypoglykämien oder symptomlose – und daher für den Patienten nicht spürbare – Blutglukosewerte erfasst werden. In der Gesamtrate der Hypoglykämien sind die Ergebnisse der asymptomatischen Hypoglykämien enthalten. Daher sind auch die Ergebnisse zur Gesamtrate der Hypoglykämien als nicht hinreichend sicher einzustufen. Da symptomatische Hypoglykämien unmittelbar vom Patienten bemerkt werden und ihn belasten können, werden die vom pU definierten symptomatischen Hypoglykämien (schwer / schwerwiegende sowie nicht schwerwiegende symptomatische Hypoglykämien) als patientenrelevant angesehen. Zur Definition der schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien ist anzumerken, dass in der ersten Version des Studienprotokolls schwere Hypoglykämien als hypoglykämische Episode, die Fremdhilfe erfordert und die nicht durch Gabe von oralen Kohlenhydraten behandelbar ist, definiert waren. Diese Definition wurde im 2. Amendment zum Protokoll in die oben genannte Version abgeändert, um Vorgaben der Zulassungsbehörden (FDA [Food and Drug Administration], EMA [European Medicines Agency]) nachzukommen. Allerdings folgte der pU in Modul 4 des Dossiers nicht vollständig den Vorschlägen der Zulassungsbehörden zur Definition von schweren Hypoglykämien. Die Definitionen der Zulassungsbehörden beinhalten neben der Notwendigkeit zur Fremdhilfe auch eine mögliche Bewusstseinsbeeinträchtigung des Patienten bis hin zum Koma sowie die schnelle Wiederherstellung nach Gabe von Glukose oder Glukagon [5,12]. Daher sind diese Definitionen weniger anfällig für subjektive Interpretation als die vom pU vorgelegte Definition.

HbA1c-Wert

Der pU schließt den HbA1c-Wert als Surrogatendpunkt für patientenrelevante Endpunkte in seine Nutzenbewertung ein. Zur Begründung verweist der pU auf verschiedene Studien und den Rapid Report des Instituts zu Exenatide [13-16], die die Informationen zur blutzuckersenkenden Wirkung von Behandlungsoptionen anhand des HbA1c-Wertes aus den folgenden 3 Gründen als relevant bezeichneten:

- als Maß der blutzuckersenkenden Wirkung der Therapie,
- als Hinweis, nicht als Nachweis, einer langfristigen Reduktion des Risikos mikrovaskuläre Folgekomplikationen zu erleiden,
- zur Interpretation schwerwiegender Hypoglykämien.

Die Begründung des pU für die Bewertung des HbA1c-Wertes als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte ist nicht nachvollziehbar. Die vom pU vorgelegten Unterlagen sind nicht geeignet, um die Validität dieses Surrogats zu belegen. Eine Validierung des Surrogats gemäß den in den Dossiervorlagen beschriebenen Vorgaben wurde vom pU nicht vorgelegt. Die Ergebnisse zur Veränderung des HbA1c-Wertes in der Studie 1218.20 zur Zweifachtherapie werden in dem vorliegenden Bericht als Information zum Maß der blutzuckersenkenden Wirkung von Linagliptin und Glimperid ergänzend und nur für die zulassungskonform behandelte Studienpopulation dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen als EQ-5D VAS

Der pU stellt in Modul 4 des Dossiers die Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Gesamtpopulation dar. Informationen zu den Ergebnissen in der zulassungskonform behandelten Teilpopulation der Studie fehlen. Die Angaben des pU zur Patientenrelevanz, zur Operationalisierung und zur Validität dieses Endpunkts werden daher nicht weiter kommentiert.

Therapiezufriedenheit mittels DTSQ

Der pU stellt in Modul 4 des Dossiers die Ergebnisse für die Therapiezufriedenheit für die Gesamtpopulation dar. Informationen zu den Ergebnissen in der zulassungskonform behandelten Teilpopulation der Studie fehlen. Die Angaben des pU zur Patientenrelevanz, zur Operationalisierung und zur Validität dieses Endpunkts werden daher nicht weiter kommentiert.

Nebenwirkungen

Die Bewertung der Nebenwirkungen nimmt der pU anhand des Auftretens verschiedener Kategorien von UEs vor. Im Einzelnen sind dies die Gesamtraten der UE, der SUE, der UE, die zum Therapieabbruch führten, besondere unerwünschte Ereignisse (Hypersensitivitätsereignisse, renale Ereignisse, hepatische Ereignisse), sowie unerwünschte kardiale und unerwünschte vaskuläre Ereignisse.

Bei der Auswahl von Endpunkten für die Bewertung des Schadens von Linagliptin weicht das Institut vom Vorgehen des pU ab. Die vom pU genannten unerwünschten kardialen und unerwünschten vaskulären Ereignisse werden nicht heran gezogen. Die Ereignisraten zu diesen Endpunkten basieren auf den Organsystemen (System Organ Class [SOC] gemäß MedDRA-Codierung) Herzerkrankungen sowie Gefäßerkrankungen. Die aus der Betrachtung der Organsysteme erhaltenen Ergebnisse sind sehr unspezifisch. Zudem werden kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse bereits auf Basis der spezifischeren standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ) erfasst.

Darüber hinaus bezieht der pU einzelne spezifische Nebenwirkungen in seine Bewertung ein. Die Auswahl des pU kann nicht nachvollzogen werden. Die Festlegung der patientenrelevanten häufigen Nebenwirkungen erfolgte anhand der Fachinformationen von Linagliptin und Glimperid [4,17]. Als relevante Nebenwirkungen angesehen wurden renale Ereignisse, identifiziert mittels SMQ „Akutes Nierenversagen“, und Pankreatitis, identifiziert mittels SMQ „Akute Pankreatitis“ und MedDRA preferred term (PT) „Pankreatitis chronisch“.

Die Ergebnisse zu Nebenwirkungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend und nur für die zulassungskonform behandelte Studienpopulation dargestellt.

Stationäre Behandlung jeglicher Ursache

Der pU stuft den Endpunkt stationäre Behandlung jeglicher Ursache mit Bezug auf die Nutzenbewertung des IQWiG zu Gliniden und Glitazonen [18,19] als patientenrelevanten Endpunkt ein. Die Einschätzung zur Patientenrelevanz wird geteilt. Der Endpunkt wird in Modul 4 als Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, das eine Hospitalisierung erforderlich machte, operationalisiert. Da in der vorgelegten Studie 1218.20 fast jedes aufgetretene schwerwiegende unerwünschte Ereignis zu einer Hospitalisierung des Patienten führte, werden die Ergebnisse zu stationären Behandlungen in der ergänzenden Darstellung dieser Studie in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch nicht gesondert betrachtet.

Gewichtsveränderung

Der pU stuft eine Gewichtszunahme unter antidiabetischer Behandlung als unerwünschtes Ereignis ein und betrachtet sie als patientenrelevanten Endpunkt.

Dieser Betrachtung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht gefolgt. Die blutzuckersenkende Behandlung kann per se und unabhängig von sonstigen substanzspezifischen Effekten Einfluss auf den Gewichtsverlauf haben, da bei Blutzuckerwerten oberhalb der sogenannten Nierenschwelle Glukose über die Niere ausgeschieden wird, was mit einem Energieverlust verbunden ist. Gewichtsveränderungen bilden daher Nutzen oder Schaden der blutzuckersenkenden Behandlung nicht ab. Darüber hinaus ist unklar, ob für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus eine Gewichtsreduktion in „normale“ Bereiche überhaupt mit einer Reduktion des Risikos für Folgeerkrankungen

verbunden ist. Beobachtungsstudien zeigen, dass das Mortalitätsrisiko für diese Patienten mit „normalen“ BMI-Werten höher ist als für solche mit höheren BMI-Werten (Bereich 25 bis 30 kg/m²) [20]. Vom pU wurden keine Studien dafür vorgelegt, dass eine Gewichtsreduktion in dem in den Linagliptinstudien beobachteten Ausmaß und in dem untersuchten BMI-Bereich ein valides Surrogat für die Reduktion von Folgekomplikationen darstellt. Die Ergebnisse zu Gewichtsveränderungen werden zur Information jedoch ergänzend dargestellt.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Für die vorliegende Nutzenbewertung legte der pU lediglich 1 direkt vergleichende Studie vor (zur Zweifachtherapie mit Linagliptin und Metformin). Diese war aufgrund des Studiendesigns nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Linagliptin zu treffen (siehe 2.7.2.4.1). Die Ergebnisse dieser Studie werden im vorliegenden Bericht lediglich ergänzend und nur für die zulassungskonforme Studienpopulation dargestellt. Zu den folgenden Endpunkten werden die Ergebnisse – sofern vorhanden – präsentiert:

- Mortalität (Gesamtmortalität)
- Kardiale Morbidität
 - Nicht tödlicher Myokardinfarkt (CEC-adjudizierter Endpunkt)
 - Angina pectoris (CEC-adjudizierter Endpunkt andere myokardiale Ischämie)
 - Ischämische Herzkrankheiten (SMQ gemäß MedDRA)
- Zerebrale Morbidität
 - Transitorische ischämische Attacke (TIA)
 - Nicht tödlicher Schlaganfall
 - Zerebrovaskuläre Störungen (SMQ gemäß MedDRA)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)
- Nebenwirkungen
 - Hypoglykämien (Interpretation im Zusammenhang mit HbA1c-Veränderung über die Zeit)
 - Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien
 - Nicht schwerwiegende symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≥ 54 und ≤ 70 mg/dl)
 - Nicht schwerwiegende symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl)
 - Gesamtrate UE
 - Gesamtrate SUE
 - Therapieabbrüche wegen UE

- Pankreatitis
- Renale Ereignisse (SMQ „Akutes Nierenversagen“ gemäß MedDRA)

Ergänzend werden Informationen zur Änderung des Körpergewichts dargestellt.

Kommentare zu Ergebnissen

Der pU stellt in seiner Bewertung der Zweifachtherapie mit Linagliptin die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation dar und nicht zur relevanten Teilpopulation der Patienten, die gemäß Zulassung mit Metformin in Monotherapie vorbehandelt waren. Es ist nicht nachvollziehbar, weshalb der pU die für die Nutzenbewertung relevanten Auswertungen in Modul 4 nicht darstellt. Die vom pU in Modul 4 dargestellten Ergebnisse werden an dieser Stelle nicht weiter im Detail kommentiert.

Die vorgelegte Studie 1218.20 ist aufgrund des Designs nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Linagliptin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid + Metformin zu belegen. Eine detaillierte Erläuterung ist Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Zur Auswertung der Studie 1218.20 wird die zulassungskonform behandelte Teilpopulation herangezogen. Allerdings ist diese Studie nicht geeignet, um einen Zusatznutzen zu belegen.

Nichtunterlegenheit von Linagliptin in Studie 1218.20

Der pU postuliert eine Nichtunterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid hinsichtlich der blutzuckersenkenden Wirkung gemessen als HbA1c. Dabei zieht der pU allerdings lediglich die Veränderung des HbA1c-Wertes zum Zeitpunkt 52 Wochen und 104 Wochen heran, nicht jedoch über die gesamte Studiendauer. Betrachtet man jedoch den zeitlichen Verlauf der HbA1c-Veränderung in Abbildung 1 und Abbildung 2, zeigt sich in der Anfangsphase der Behandlung eine sehr starke Blutzuckersenkung in der Glimepiridgruppe, die ihr Maximum bei etwa 16 Wochen erreicht. Darüber hinaus ist anzumerken, dass weniger als 50 % der Patienten in der Glimepiridgruppe die maximale empfohlene Tagesdosis erhielten. Dennoch benötigten trotz des relativ niedrigen HbA1c-Wertes zu Studienbeginn (7,7 % in beiden Studienarmen) mehr Patienten der Linagliptin-Gruppe Rescue-Medikation wegen eines zu hohen Blutzuckerspiegels als in der Glimepiridgruppe (24,7 % vs. 21,5 %). Ebenso brachen statistisch signifikant mehr Patienten in der Linagliptin-Gruppe die Studie wegen Nichtwirksamkeit ab als in der Glimepiridgruppe (5,8 % Linagliptin vs. 1,9 % Glimepirid; RR [95 %-KI]⁵: 3,00 [1,68; 5,33]; $p < 0,001$ ⁶). Auch von der EMA wurde daher insgesamt der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid bezüglich der blutzuckersenkenden Wirkung infrage gestellt [21,22].

⁵ Eigene Berechnung des RR [95 %-KI]

⁶ Eigene Berechnung, exakter Fisher-Test

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Wie in den Abschnitten 2.3.1 und 2.4 dargestellt, legt der pU im Dossier Ergebnisse zur gesamten Studienpopulation vor und führt für diese Population Subgruppenanalysen zu den relevanten Merkmalen Alter, Geschlecht, HbA1c-Wert zu Studienbeginn und Anzahl vorheriger oraler Antidiabetika durch. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden jedoch lediglich die Patienten berücksichtigt, die entsprechend der Zulassung mit Metformin-Monotherapie vorbehandelt worden waren. Für diese Zulassungspopulation liegen keine Subgruppenanalysen vor.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Es können in der Nutzenbewertung keine Aussagen zu einer Effektmodifikation der relevanten Merkmale Alter, Geschlecht und HbA1c-Wert zu Studienbeginn getroffen werden.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Linagliptin herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Linagliptin herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Linagliptin herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Ausgedrückt wird die Ergebnissicherheit durch die Kategorien Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik zur Ableitung dieser Kategorien ist in den Methoden des Instituts beschrieben [23].

Das Vorgehen des pU in Abschnitt 4.1.1 des Dossiers ist zunächst mit diesen Methoden vereinbar. Der pU beschreibt die aus seiner Sicht relevante Studie 1218.20 zur Zweifachtherapie als eine Studie der Evidenzstufe Ib mit validen Endpunkten und einem

niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studien- und auf Endpunktebene (mit Ausnahme der Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit). Angaben dazu, welche Ergebnissicherheit dies für die Aussagen der Studie zum Zusatznutzen bedeutet, fehlen. Allerdings war die vom pU dargelegte Studie zur Zweifachtherapie nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und des pU zu treffen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Daher wird die Einschätzung des pU an dieser Stelle nicht weiter kommentiert.

Für die Mono- und Dreifachtherapie weist der pU darauf hin, dass kein direkter oder indirekter Vergleich von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich war. Eine weitere Kommentierung entfällt daher.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise sind für die vorliegende Nutzenbewertung von Linagliptin nicht verwertbar.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet aus den Ergebnissen der beiden placebokontrollierten Studien für die Mono- und Dreifachtherapie jeweils einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Linagliptin ab. Diese Schlussfolgerung des pU ist widersprüchlich zu den weiteren Angaben in Modul 4 des Dossiers. So merkt der pU in Modul 4 an, dass für die Mono- und Dreifachtherapie weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich zur Beurteilung des Zusatznutzens gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden konnte. Die Studie zur Dreifachtherapie stuft der pU aufgrund des fehlenden Vergleichs zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA explizit als nicht relevant ein. Zudem weist der pU in Abschnitt 4.3.1.1.4 des Dossiers darauf hin, den Zusatznutzen ausschließlich für die Zweifachtherapie mit Linagliptin und Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu verfolgen.

Als Begründung für die Festlegung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens gibt der pU an, dass Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit im Rahmen der Zulassung nachgewiesen seien. Allerdings fehle die wissenschaftliche Basis (direkt oder indirekt vergleichende Studien) zur Quantifizierung des Zusatznutzens. Diese Argumentation ist nicht nachvollziehbar. In den vorgelegten placebokontrollierten Studien wird Linagliptin nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen. Dementsprechend sind aus diesen Studien

Aussagen zum Zusatznutzen von Linagliptin für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Für die Zweifachtherapie legt der pU zur Ableitung des Zusatznutzens von Linagliptin die Studie 1218.20 zum Vergleich von Linagliptin mit Metformin gegenüber Glimperid mit Metformin zugrunde. Die Ausführungen des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens beziehen sich dabei auf die Gesamtpopulation, nicht auf die zulassungskonform behandelte Teilpopulation. Die Studie lässt keine Aussage zum Zusatznutzen von Linagliptin zu, da der Unterschied in den Interventionen der beiden Behandlungsarme nicht allein auf der Gabe zwei verschiedener Wirkstoffe beruht. Weitere Erläuterungen dazu sind Abschnitt 2.3.2 zu entnehmen.

Insgesamt ergibt sich die Konsequenz, dass die vom pU in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen nicht für die Nutzenbewertung verwertbar sind.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Linagliptin in Mono-, Zweifach- oder Dreifachtherapie eingesetzt.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Linagliptin herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Der pU legt in Modul 4 (Abschnitt 4.5.3) dar, dass für Linagliptin derzeit noch keine Langzeitdaten zur Mortalität und Morbidität vorliegen. Eine Begründung für das Fehlen solcher Studien wird nicht genannt. Der pU verweist jedoch auf eine derzeit laufende Studie zum Vergleich von Linagliptin mit Glimperid. Die Studie soll eine Beobachtungsdauer von 400 Wochen umfassen und im September 2018 abgeschlossen sein.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zum Surrogatendpunkt HbA1c. Als Begründung führt der pU in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4) an, dass das IQWiG die Informationen zur blutzuckersenkenden Wirkung von Behandlungsoptionen anhand des HbA1c-Wertes in der Nutzenbewertung von Exenatide [16] aus den folgenden 3 Gründen als relevant ansieht:

- als Maß der blutzuckersenkenden Wirkung der Therapie,
- als Hinweis, jedoch nicht als Nachweis einer langfristigen Reduktion des Risikos, mikrovaskuläre Folgekomplikationen zu erleiden,
- zur Interpretation der Hypoglykämien.

Die Argumentation des pU kann nicht nachvollzogen werden. Der HbA1c-Wert wurde in dem genannten Bericht nicht als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft. Der pU nennt keine adäquate Begründung dazu, ob und warum der HbA1c-Wert ein valider Surrogatendpunkt ist und Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulässt.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Der HbA1c-Wert wird abweichend vom Vorgehen des pU als nicht patientenrelevant eingestuft.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Angaben des pU zur Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 sind in ihrer Darstellung nachvollziehbar. Linagliptin ist laut Fach- und Gebrauchsinformation für eine Mono-, Zweifach- oder Dreifachtherapie zugelassen:

Monotherapie

Bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, für die (a) Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und (b) Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.

Zweifachtherapie

Bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, in Kombination mit Metformin, für die (a) Diät und Bewegung sowie (b) eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Dreifachtherapie

Bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, für die (a) Diät und Bewegung sowie (b) eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt den therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung. Hierbei führt der pU aus, dass das zu bewertende Arzneimittel im Vergleich zu anderen DPP-4-Inhibitoren auch Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ohne Dosisanpassung verabreicht werden kann. Jedoch ist dieser Bedarf nur in der Monotherapie vorhanden, da Linagliptin ansonsten mit Metformin, welches bei Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist, verabreicht wird.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Zielpopulation

Der pU legt eine IMS-Disease-Analyzer-Studie der Einschätzung der Zielpopulation zugrunde. Diese Studie soll laut pU Verschreibungsdaten im Zeitraum Januar 2011 und Dezember 2011 erfassen. Für die Monotherapie gibt der pU als Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation 507 486 an, für die Zweifachtherapie 681 919 und für die Dreifachtherapie 69 536 (s. Tabelle 10). Die entsprechende Quelle ist allerdings nicht im Modul 5 beigefügt, somit lassen sich die vom pU gemachten Angaben nicht überprüfen. Der

Vergleich der Angaben aus dem Dossier von 2011 [24], welche augenscheinlich auf derselben Datenbank und Methodologie beruhen, sich aber auf November 2009 bis Oktober 2010 beziehen, zeigen, dass die Angaben des pU in ihrer Größenordnung plausibel sind. Dennoch versäumt der pU es nach wie vor die Unsicherheit in den Angaben auszuweisen.

Tabelle 10: Gegenüberstellung der Dossiers zu Linagliptin 2011 und 2012

	Dossier 2011^a (Datengrundlage November 2009 bis Oktober 2010)	Dossier 2012^b (Datengrundlage Januar 2011 bis Dezember 2011)
Monotherapie	522 450	507 486
Zweifachtherapie	634 583	681 919
Dreifachtherapie	62 369	69 536
a: IMS-Disease-Analyzer-Studie im Zeitraum November 2009 bis Oktober 2010; b: IMS-Disease-Analyzer-Studie im Zeitraum Januar 2011 bis Dezember 2011.		

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU vermutet eine Steigerung der Prävalenz und Inzidenz in der Zukunft. Diese Vermutung ist aus Sicht des Instituts nachvollziehbar.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU geht von einer GKV-Zielpopulation von insgesamt 1 258 941 Patienten aus.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde vom Institut das Ausmaß des Zusatznutzens von Linagliptin auf Basis der Daten als „nicht belegt“ eingestuft (s. Abschnitt 2.4).

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Bei der Umsetzung des Sulfonylharnstoffs hat der pU die Wahl zwischen Glibenclamid und Glimepirid. Im Folgenden betrachtet der pU ausschließlich Glimepirid.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für die Behandlungsdauer von Linagliptin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Diese Angaben sind korrekt.

3.2.2 Verbrauch

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wird vom pU basierend auf den Angaben des GKV-Arzneimittelindex des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) als Defined Daily Doses (DDD) angegeben. Diese Angaben sind korrekt. Für Insulin gibt der pU an, dass die Tagesverbrauchsobergrenze höher liegen könnte als 70 internationale Einheiten

(international unit, IU), da das durchschnittliche Gewicht der Zielpopulation vermutlich über den zugrunde gelegten 70 kg liegt. Dies ist aus Sicht des Instituts plausibel.

3.2.3 Kosten

Der pU entnimmt die Preise für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.07.2012. Die vom pU angegebenen Preise sind korrekt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU gibt an, dass bei Linagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen entstehen. Diesen Angaben folgt das Institut. Weiterhin sollen laut pU Kosten für Blutzuckerteststreifen bei der Injektion von Insulin anfallen. Dem kann das Institut nicht folgen, da die Fach- und Gebrauchsinformation Blutzuckerteststreifen bei Insulininjektion nicht regelhaft vorsieht. Andererseits berücksichtigt der pU die Kosten für Blutzuckerteststreifen ohnehin nicht in der Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Angaben des pU über Jahrestherapiekosten pro Patient sind nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Die vom pU geschätzten Versorgungsanteile sind nicht überprüfbar, da der pU die zugrunde gelegte Quelle nicht im Modul 5 beifügt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU gibt im Dossier 2012 eine andere Größe der Zielpopulation an als im Dossier 2011. Die Abweichung wird dadurch begründet, dass sich die jeweilige Datenquelle auf verschiedene Zeiträume bezieht. Diese Argumentation ist zwar nachvollziehbar, aber die entsprechende Quelle wird nicht im Modul 5 beigefügt, somit lassen sich die vom pU gemachten Angaben nicht überprüfen.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt den Wirkmechanismus von Linagliptin und anderen in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen. Der Vergleich zwischen den Wirkstoffen ist nachvollziehbar.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Der pU stellt das Anwendungsgebiet für Linagliptin in Deutschland und den internationalen Zulassungsstatus dar. Da die Zulassung von Linagliptin in Europa mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurde, war zur Identifizierung relevanter Studien zu Linagliptin eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich. Diese Literaturrecherche wurde vom pU durchgeführt.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Ausführungen des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung von Linagliptin sind nachvollziehbar.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

als Monotherapie

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

als Kombinationstherapie

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Linagliptin in der Monotherapie wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glimperid oder Glibenclamid) geeignet wäre. Der Zusatznutzen von Linagliptin ist in der Monotherapie daher nicht belegt.

Für Linagliptin in der Zweifachtherapie (Kombination mit Metformin) wurde vom pU eine Studie (1218.20) vorgelegt, die aus Sicht des pU für einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glimperid oder Glibenclamid) geeignet ist. Aufgrund der Studienanlage wurde in der Studie 1218.20 jedoch nicht allein ein Vergleich von Linagliptin vs. Glimperid durchgeführt, wie er für die Zusatznutzenbewertung notwendig gewesen wäre. Statt dessen wurden zwei unterschiedliche Therapiestrategien verglichen (Therapiestrategie ohne konkreten Blutzuckerzielwert vs. blutzuckerzielwertgesteuerte Therapiestrategie), für die jeweils unterschiedliche Wirkstoffe eingesetzt wurden (Linagliptin bzw. Glimperid). Die Ergebnisse der Studie sind daher für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht interpretierbar. Der Zusatznutzen von Linagliptin ist in der Zweifachtherapie (Kombination mit Metformin) daher nicht belegt.

Für Linagliptin in der Dreifachtherapie (Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff) wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus

Metformin) geeignet wäre. Der Zusatznutzen von Linagliptin ist in der Dreifachtherapie daher nicht belegt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Für die Monotherapie gibt der pU als Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation 507 486 an, für die Zweifachtherapie 681 919 und für die Dreifachtherapie 69 536. Die entsprechende Quelle ist allerdings nicht im Modul 5 beigefügt, somit lassen sich die vom pU gemachten Angaben nicht überprüfen. Der Vergleich der Angaben aus dem Dossier von 2011 [24], welche augenscheinlich auf derselben Datenbank und Methodologie beruhen, sich aber auf November 2009 bis Oktober 2010 beziehen, zeigt, dass die Angaben des pU in diesem Dossier in ihrer Größenordnung plausibel sind.

Tabelle 11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar des Instituts
Monotherapie Linagliptin	507 486	Die zugrunde gelegte Quelle ist nicht Modul 5 beigefügt, somit lassen sich die vom pU gemachten Angaben nicht überprüfen. Jedoch sind aus Sicht des Instituts die Angaben in ihrer Größenordnung plausibel.
Zweifachtherapie Linagliptin+Metformin	681 919	
Dreifachtherapie Linagliptin+Metformin+ Sulfonylharnstoffe	69 536	
a: Angaben des pU im Dossier 2012 GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Der pU stellt die Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient ausführlich dar. Die Angaben des pU sind nachvollziehbar.

Tabelle 12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar des Instituts
Monotherapie			Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind nachvollziehbar und aus Sicht des Instituts plausibel.
Linagliptin	Zielpopulation bezogen auf die Monotherapie	607,21	
Glimepirid		29,08–151,70	
Zweifachtherapie			
Linagliptin + Metformin	Zielpopulation bezogen auf die Zweifachtherapie	638,88–702,23	
Glimepirid + Metformin		60,75–246,72	
Dreifachtherapie			
Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff ^b	Zielpopulation bezogen auf die Dreifachtherapie	667,96–853,93	
Metformin+Humaninsulin		376,09–783,85	
a: Angaben des pU im Dossier 2012 b: Preisberechnung basiert auf Gabe von Glimepirid GKV: gesetzliche Krankenversicherung,			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

„In der Fach- und Gebrauchsinformation von Linagliptin (Trajenta®) werden keine Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer genannt. Es sind keine substanzspezifischen Überwachungsmaßnahmen notwendig. Zudem ist keine Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen erforderlich. Interaktionen mit Lebensmitteln sind nicht zu beachten.“

Die Dosis von Linagliptin beträgt 5 mg einmal täglich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Linagliptin und Metformin soll die Dosis von Metformin beibehalten werden. Bei Anwendung von Linagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff kann unter Umständen eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffes in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz unterschiedlicher Schweregrade ist keine Dosisanpassung von

Linagliptin erforderlich. Pharmakokinetische Studien weisen darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung ebenfalls nicht erforderlich ist. Klinische Erfahrungen bei diesen Patienten liegen jedoch nicht vor. Es ist auch keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Eine Studie, die speziell die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 70 Jahre untersuchte, bestätigte eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit in dieser Altersgruppe.

Linagliptin kann zu jeder Tageszeit zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Die Einnahme der doppelten Dosis an einem Tag sollte vermieden werden.

Die Anwendung von Linagliptin bei Schwangeren wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Linagliptin während der Schwangerschaft vermieden werden. Die vorliegenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigen, dass Linagliptin/Metabolite in die Milch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Linagliptin zeigt ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil. Das Risiko klinisch relevanter Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel ist gering. Linagliptin zeigt in klinischen Studien keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glyburid, Simvastatin, Pioglitazon, Warfarin, Digoxin oder oralen Kontrazeptiva.“

6 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Linagliptin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-19 [online]. 28.12.2011 [Zugriff: 20.11.2012]. (IQWiG-Berichte; Band 111). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 21.06.2012 [Zugriff: 13.11.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-634/VerfO_2012-06-21.pdf.
4. Boehringer Ingelheim. Trajenta 5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2012 [Zugriff: 13.11.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus [online]. 30.05.2002 [Zugriff: 13.11.2012]. URL: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003262.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren [online]. 07.12.2010 [Zugriff: 20.11.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1509/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine_TrG.pdf.
7. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [online]. 14.05.2012 [Zugriff: 14.11.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
8. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0 [online]. 03.2011 [Zugriff: 14.11.2012]. URL: <http://www.cochrane-handbook.org>.
9. Matthaer S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [online]. 10.2008 [Zugriff: 13.11.2012]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-012_S3_Medikamentoesse_antihyperglykaemische_Therapie_des_Diabetes_mellitus_Typ_2_10-2008_10-2013.pdf.

10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. 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* 2012; 35(6): 1364-1379.
11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Diabetes mellitus: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2009; 36(Sonderheft 1): 1-43.
12. Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus; developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention; draft guidance [online]. 02.2008 [Zugriff: 18.10.2012]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071624.pdf>.
13. Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, Pelletier EM, Smith DB, Wenten M et al. Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes prescribed the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies: a retrospective analysis of the LifeLink database. *Diabetes Care* 2011; 34(1): 90-95.
14. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(6): 580-591.
15. Garber AJ, Clauson P, Pedersen CB, Kølendorf K. Lower risk of hypoglycemia with insulin detemir than with neutral protamine hagedorn insulin in older persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of phase III trials. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(11): 1735-1740.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide: Rapid Report; Auftrag A05-23 [online]. 20.08.2007 [Zugriff: 13.11.2012]. (IQWiG-Berichte; Band 24). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf.
17. Sanofi-Aventis. Amaryl: Fachinformation [online]. 06.2011 [Zugriff: 13.11.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-05C [online]. 04.06.2009 [Zugriff: 20.11.2012]. (IQWiG-Berichte; Band 48). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-05A [online]. 26.11.2008 [Zugriff: 20.11.2012]. (IQWiG-Berichte; Band 40). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.

20. Carnethon MR, De Chavez PJ, Biggs ML, Lewis CE, Pankow JS, Bertoni AG et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. JAMA 2012; 308(6): 581-590.
21. European Medicines Agency. Onero: Linagliptin; rapporteurs' day 150 joint response assessment report; clinical-assessment of the responses to the CHMP list of questions [unveröffentlicht]. 2011.
22. European Medicines Agency. Trajenta (previously called Onero): Linagliptin; rapporteurs' day 180 joint response assessment report: overview [unveröffentlicht]. 2011.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.09.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
24. Boehringer Ingelheim International. Linagliptin (Trajenta): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 28.09.2011 [Zugriff: 24.10.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-24/2011-09-28_Modul3A_Linagliptin.pdf.

Anhang A– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Kerner, Wolfgang	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die vorliegende Bewertung wurden die für die Erstbewertung des Wirkstoffs (Dossierbewertung A11-19) erhaltenen schriftlichen Informationen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen herangezogen. Die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen sind in Anhang A der Dossierbewertung A11-19 dargestellt.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁷, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

⁷ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁷, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?